


BRITISH MEDICAL
Library
ASSOCIATION



Elemente

der

allgemeinen Bakteriologie

von

Dr. N. Gamaleia,
Odessa.

Berlin 1900.
Verlag von August Hirschwald.
NW. Unter den Linden 68.

Vorwort.

Das vorliegende Buch enthält Vorlesungen, die ich im Anfang des verflossenen Jahres in meinem bakteriologischen Institut vor einer Gruppe von Zuhörern hielt, die hauptsächlich aus Aerzten bestand. Mein Zweck war, den heutigen Stand der Bakteriologie, ihre Grundaufgaben und die von ihr ausgearbeiteten Principien in kurzer Uebersicht darzustellen.

Die Bakteriologie, welche einstweilen die akademische Selbstständigkeit noch nicht erlangt hat, verdient dieselbe nicht desto weniger. Sie stellt sich als eine ganz besondere Wissenschaft dar, sowohl nach dem Gegenstand ihrer Untersuchung — den Mikroben, als auch nach ihren speciellen Methoden und, schliesslich, nach ihren eigenthümlichen Aufgaben. Ich lasse absichtlich die praktische Bedeutung der Bakteriologie bei Seite, die von Niemand bestritten wird und die ihr sowohl reich ausgestattete Laboratorien, als auch eine sehr grosse Litteratur verschafft hat.

Indem ich nur die Grundlagen der Bakteriologie darlege, hielt ich es für überflüssig, ausführliche bibliographische Hinweise zu geben.

In meinen Litteraturnachweisen führe ich nur diejenigen Arbeiten an, die entweder den heutigen Stand der Frage erschöpfen oder für ihre biologische Bedeutung nothwendig sind, oder meine Ansichten

ausführlicher entwickeln. Durch diese letzte Erwägung rechtfertigen sich viele Hinweisungen auf meine früheren Arbeiten und auch die fünf Anhänge zu den Vorlesungen. In diesen Anhängen, die in deutscher Sprache noch nicht erschienen sind, werden für einige Principien Beweise geliefert, die meiner Meinung nach für die allgemeine Bakteriologie besonders wichtig sind.

An vielen Stellen des Buches finden sich Hinweise auf noch nicht veröffentlichte, von mir angestellte Untersuchungen.

Odessa, Januar 1900.

Der Verfasser.



Inhaltsverzeichniss.

Erste Vorlesung.

Geschichte und Aufgaben der Bakteriologie.

Bakteriologisches Studium des Lebens. Seine Aufgaben und Methoden. Drei Perioden in der Geschichte der Bakteriologie. I. Chemisch-biologische Periode. Feststellung des Zusammenhanges zwischen Gährungen und Mikroorganismen von Pasteur. II. Aetiologische Periode. Feststellung des Zusammenhanges zwischen Krankheiten und Bakterien. Chronologie der ätiologischen Entdeckungen. Beschränktheit der ätiologischen Anschauungen. III. Physiologische Periode. Das Studium der Immunität führt zur Physiologie der Infektionen. Die Bedeutung der Bakteriologie für die allgemeine Physiologie und Pathologie. Der Name Bakteriologie bedeutet nicht bloss die Wissenschaft von Bakterien, sondern auch von anderen Krankheitserregern — organisirten und nicht organisirten — insofern bezüglich derselben bakteriologische Gesetze und Methoden angewandt werden können.

Die Bakteriologie hat zum Gegenstand das bakteriologische Studium des Lebens. Indem sie also einen Zweig jenes enormen Wissensgebietes, welches das Leben in allen seinen Aeusserungen umfasst und Biologie im weiteren Sinne genannt werden kann, bildet, individualisirt sich die Bakteriologie ganz, und wird durch den Gegenstand ihrer Forschungen, sowie durch ihre Methoden bestimmt. Die Bakteriologie hat nämlich zum Gegenstand diejenigen Aufgaben, welche das Programm dieser Vorlesungen bilden: Gährungen, Fermente, Infektionen, natürliche und künstliche Immunität, Schutzimpfungen, Serotherapie. Zur Lösung dieser Aufgaben besitzt die Bakteriologie ganz besondere, von ihr ausgearbeitete Methoden, die wir während der praktischen Arbeiten kennen lernen werden; die wichtigsten dieser Methoden sind: Aseptik, Reinkulturen, Bakterioskopie und bakteriologische Experimente an Thieren. — Demnach hat die Bakteriologie, sowohl auf Grund ihres Gegenstandes, wie auf Grund ihrer Methoden, das Recht verdient, als selbstständige Wissenschaft bezeichnet zu werden. — Die Aufgaben, welche die Bakteriologie zu lösen hat, und ihre speciellen

Methoden wurden auf dem Wege ihrer geschichtlichen Entwickelung gebildet. Deshalb wird eine kurze Schilderung der Geschichte der Bakteriologie uns am besten mit dem faktischen Inhalt dieser Wissenschaft vertraut machen und zugleich die beste Einführung in das Studium derselben sein. —

Die Geschichte der Bakteriologie — den leitenden Ideen nach — lässt sich bequem in drei Perioden theilen: chemisch-biologische, ätiologische und physiologische. —

Seit Loewenhoeck, welcher im Jahre 1683 mit bemerkenswerther Genauigkeit Bakterien im Speichel und Zahnbelage beschrieben hat, bis zur Zeit Pasteur's — im Laufe von ca. 200 Jahren — wurde auf dem Gebiete der Bakteriologie nichts geschaffen. Mit den grossen Entdeckungen dieses Gelehrten beginnt das Aufblühen und das schnelle Wachsen der Bakteriologie[1]). Im Jahre 1859 stellte Pasteur seine biologische Theorie der Gährungen auf, nach welcher die letzteren als das Resultat des Stoffwechsels der Mikroben erscheinen. — Durch eine Reihe von genialen und entscheidenden Versuchen hat Pasteur die Hypothese von der spontanen Urzeugung widerlegt und gezeigt, dass Fäulniss und Gährungen durch das Leben bestimmter Mikroben bewirkt werden. Er zeigte, dass organische Stoffe, welche leicht verderben, wie Blut, Harn, verschiedene Gewebe von Pflanzen und Thieren, unzerstörbar werden, wenn man sie vor dem Einfluss der Mikroben und vor den Keimen der letzteren schützt. — Schon vor Pasteur haben Cagniard Latour und Schwann beobachtet, dass die Alkoholgährung mit dem Leben eines besonderen Organismus — Saccharomyces cerevisiae — Bierhefe, verbunden ist. Pasteur hat die Thatsache zum allgemeinen Grundprincip erhoben. Er studirte eine Reihe von verschiedenen Gährungen: Milchsäure-, Buttersäure-, Essiggährung, Fäulniss, und überall stiess er dabei auf die Thätigkeit bestimmter Mikroben, welche sich von einander nicht bloss durch verschiedene Gährungsprodukte, die sie hervorrufen, sondern auch durch verschiedene Formen und verschiedene Lebenseigenschaften unterscheiden. — Indem also Pasteur die Gährungen von dem Stoffwechsel der Bakterien und anderen Mikroorganismen abhängig gemacht hat, betonte er vor Allem die Nothwendigkeit des Studiums der Chemie und der Biologie der Bakterien, was das Erscheinen einer Reihe von Arbeiten in dieser Richtung zur Folge hatte, wie z. B. die Arbeiten von

---

1) Gamaleia, Geschichte der Entdeckungen Pasteur's; siehe Anhang I.

Nägeli, Hoppe-Seyler, Tyndall, Duclaux, welche der Forschung der Gährungen gewidmet sind. —

Allein, abgesehen von diesem allgemeinen biologischen Interesse, hatte Pasteur's Theorie der Keime noch eine andere Bedeutung, welche für die praktische Wissenschaft viel wichtiger war und welche es nicht versäumte, sowohl die Aufmerksamkeit Pasteur's selbst, wie auch anderer Gelehrten auf sich zu lenken.

Von den ältesten Zeiten waren die verschiedenen Anschauungen von der Entstehung der Infektionskrankheiten auf das engste mit den alltäglichen Vorstellungen von der Ursache der Gährung und Zersetzung der organischen Stoffe verbunden. Und in der That zeigen beide Arten von Erscheinungen zahlreiche und auffällige Analogien. Vor Allem aber wurde die Infektion ihrer Entstehung nach mit Fäulniss verbunden. — Malaria und Typhusfieber wurden dem Einfluss besonderer Miasmen, die von faulenden Stoffen entwickelt werden, zugeschrieben. Zu derselben ätiologischen Gruppe zählte man auch die Complikationen in Folge der Wundeiterungen, die früher so häufige Septicämie und Pyämie. Einige Krankheiten endlich, wie z. B. Scorbut, wurden von alten Aerzten als Aeusserung einer besonderen Neigung des lebenden Organismus zur spontanen Fäulniss betrachtet. Ferner wurden in der Natur beider Processe — der organischen Zersetzung einerseits und der Infektion andererseits — viele gemeinsame Züge beobachtet. — Nehmen wir als Beispiel die altbekannten Pocken und die Alkoholgährung, so war für Entstehung beider ein besonderes geheimnissvolles Ferment erforderlich: Hefe einerseits, inficirende Lymphe andererseits. Der berühmte Philosoph des XVII. Jahrhunderts, Robert Boyle, hat vorausgesagt, dass derjenige, welcher die Natur der Gährungen erklären wird, auch im Stande sein wird, die Entstehung der Infektionen zu erklären. Zwei Jahrhunderte nachher haben Pasteur's Entdeckungen diese Prophezeiung auf das Glänzendste bestätigt, indem sie auf einmal die Theorie der Gährungen und die Natur der Infektionen beleuchtet haben. — Es ist klar, dass, nachdem für alle organischen Zersetzungen ihre Abhängigkeit von dem Leben der Mikroben bewiesen wurde, die Infektionen sofort als der specielle Fall des allgemeinen, von Pasteur entdeckten Gesetzes aufgefasst wurden. — Die Bedeutung der biologischen Theorie der Gährungen ist so augenscheinlich, dass gleich nach der Veröffentlichung von Pasteur's Abhandlung über Buttersäuregährung im Jahre 1861 Davaine die Bedeutung der Anthraxbakterien, die er im Blute der Milz-

brandthiere schon im Jahre 1850 gefunden, aber damals nicht verstanden hatte, erklären konnte. — Davaine selbst erzählte in der Pariser Akademie, dass, nachdem er die volle Aehnlichkeit der Bakteridien des Milzbrandblutes mit den die Buttersäuregährung hervorrufenden Vibrionen bemerkt hatte, er sich die Frage stellte, ob nicht diese Bakteridien eine specifische Gährung im Thierorganismus hervorriefen und ob nicht die Erkrankung an Milzbrand das Resultat dieser Gährung sei. — Davaine stellte entsprechende Versuche an, die seinen Gedanken bestätigt haben. —

Pasteur selbst begnügte sich nicht damit, dass er die Rolle der Mikroben bei den Gährungen entdeckt und damit der Aetiologie der Infektionen einen neuen Weg angewiesen hatte. Er hat das Gebiet der biologischen Chemie verlassen und kühn einen neuen Weg eingeschlagen. —

Die ätiologische Periode in der Entwickelung der Bakteriologie war ebenfalls sehr wichtig und fruchtbar[1]). Dank den Arbeiten von Pasteur und seinen Schülern und besonders Dank den von R. Koch in die bakteriologische Methodik eingeführten Vervollkommnungen wurden die Erreger der Infektionskrankheiten, einer nach dem anderen, entdeckt. Im Jahre 1863 stellte Davaine die pathologische Rolle der Bakteridie des Milzbrandes fest, welche Koch im Jahre 1876 als unzweifelhaft erwies, indem er die Sporen derselben entdeckte. Mehrere Jahre wurden von Pasteur der mikrobischen Aetiologie zweier Krankheiten der Seidenraupen gewidmet — der Pebrine und der Flascherie. Im Jahre 1873 veröffentlichte Obermeier seine Entdeckung von Spirillen im Blute der Rückfallfieber-Kranken. Im Jahre 1878 veröffentlichte Koch seine Untersuchungen über Wundinfektionen. Im Jahre 1879 fand Hansen die Leprabacillen und Neisser den Blennorrhoecoccus. Im Jahre 1882 theilte Koch die Entdeckung des Tuberkelbacillus mit. In demselben Jahre fanden Löffler und Schütz das Rotzstäbchen. Im Jahre 1883 fand Talamon die Ursache der croupösen Pneumonie im lanzettförmigen Diplococcus, den schon früher Pasteur aus dem Speichel gesunder und kranker Menschen isolirt hat. Im Jahre 1884 fand Koch den Choleravibrio, Löffler den Diphtheriebacillus und Gaffky den Bacillus des Typhus abdominalis. In demselben Jahre entdeckte Nikolaier den Tetanusbacillus

---

1) Löffler, Vorlesungen über die geschichtliche Entwickelung der Lehre von den Bakterien. 1887.

und Rosenbach kennzeichnete genau Eiterung erregende Kokken, die von Pasteur entdeckt waren. Im Jahre 1886 züchteten Paltauf und v. Eiselsberg im künstlichen Nährboden die Rhinosklerombacillen, die von v. Friesch entdeckt und von Cornil und Alvarez charakterisirt wurden. Schliesslich wurde im Jahre 1892 von R. Pfeiffer der Influenzabacillus und im Jahre 1894 von Yersin und Kitasato der Pestbacillus entdeckt. Fügen wir noch hinzu, dass im Jahre 1882 Laveran den Erreger der Malaria — das Plasmodium malariae — entdeckt hat und dass im Jahre 1877 und 1878 Bollinger und James Israel ihre Untersuchungen über den Strahlenpilz (Actinomyces) veröffentlicht haben. —

Das sind die Hauptdaten in der Entwickelungsgeschichte der Aetiologie der menschlichen Infektionen, abgesehen von zahlreichen und wichtigen Entdeckungen in der Pathologie der Thiere. — Auf diese Weise wurde bewiesen, dass die Infektionskrankheiten durch die Thätigkeit bestimmter Mikroben bewirkt werden. Von diesem Standpunkt aus hat man den Aufenthaltsort dieser krankheitserregenden Mikroben, ihr Verhalten gegen Luft, Nahrung und Wasser studirt. Man hat den Weg ihres Eindringens in den Organismus erforscht. In die von Pasteur zum Studium der Gährungen ausgearbeiteten Grundmethoden der bakteriologischen Technik haben Koch und seine Schule viele Vervollkommnungen, wie Färbung der Bakterien und feste Nährböden zur Züchtung derselben, eingeführt. —

Die zweite Periode in der Geschichte der Bakteriologie bestand also darin, dass man allgemeine biologische Principien, die in der ersten Periode ausgearbeitet wurden, auf einen speciellen Fall — nämlich auf die Infektionen — angewandt hatte. Daraus folgt, dass die Bakteriologie, indem sie von biologischen Gährungen zu ätiologischen Untersuchungen schritt, ihr Gebiet ziemlich verengt hat. Hierdurch blieben die leitenden Ideen während dieser Periode dieselben, wie sie von der Biologie der Gährungen geschaffen wurden, für die Pathologie, aber ganz untauglich waren. — Wie jede Gährung ihren specifischen Gährungsmikroben hatte, so wurde auch jede Infektion durch eine specifische pathogene Bakterie bestimmt. Die Erklärung einer Infektion bestand bloss in der Beschreibung der Eigenschaften ihres Erregers — der specifischen Bakterie. Bakterien waren alles, der Thierorganismus aber, ihr Wirth, wurde bloss als Nährboden für die Kultur der Bakterien angesehen, als ein reaktionsloses Conglomerat von chemischen Stoffen, die ohne jeden Widerstand die Invasion der Mikroben

und die von ihnen, für jede Art besondere, hervorgerufene Gährung erlitten. — Durch diese Anschauung gerieth die Bakteriologie in Widerspruch mit den von Claude Bernard und Virchow festgestellten Grundprincipien der Pathologie. —

Von den ältesten Zeiten erscheint die Medicin als Kampfplatz für zwei entgegengesetzte Ansichten über das Wesen der Krankheit. Man kann sie als physiologische und specifische Theorie bezeichnen. — Nach der ersten Theorie erscheint der kranke Organismus qualitativ nicht verschieden von einem gesunden; die Krankheitssymptome sind dieselben physiologischen Eigenschaften, die bloss ihrer Intensität nach verändert sind. Die Lebensgesetze sind ein und dieselben für den gesunden wie für den kranken Organismus. — Gegen diese Theorie, welche Dank den Arbeiten von Claude Bernard und Virchow in der Pathologie endgültig festgestellt wurde, hegte seit undenklichsten Zeiten der Volksaberglaube eine entgegengesetzte Ansicht, die von Paracelsus auch in die wissenschaftliche Medicin eingeführt wurde. — Nach dieser Anschauung ist die Krankheit ein dem Thierorganismus fremdes Wesen, welches in denselben eindringt und Störungen, die eben die specifischen Eigenschaften dieses muthmasslichen Wesens sind, hervorruft. — Natürlich hat sich die bakteriologische Aetiologie der Infektionen gänzlich dieser ontologischen Anschauung angeschlossen, indem sie den pathogenen Mikroben als die einzige Ursache der Infektionen hinstellte. —

Die dritte — physiologische — Periode in der Geschichte der Bakteriologie kennzeichnet sich vornehmlich durch die allmähliche Beseitigung dieses Irrthums. —

Vor allem hat Pasteur selbst unbestreitbar bewiesen, dass die Giftigkeit keine unbedingte Eigenschaft der Bakterien ist, sondern nach dem Willen des Experimentators schwanken und wechseln kann. — Gleich darauf bewies Pasteur die Existenz eines anderen Factors der Infektion, nämlich der Prädisposition seitens des erkrankenden Organismus und in Zusammenhang damit die Existenz der Unempfindlichkeit oder Immunität. Und eine der wichtigsten Entdeckungen der Bakteriologie bestand in der Feststellung der Thatsache, dass die Immunität künstlich mittelst der in ihrer Giftigkeit abgeschwächten Bakterien, der sogenannten Vaccine, erzeugt werden kann. — Auf diese Weise entstand Pasteur's Methode der Schutzimpfungen. — Diese Entdeckung der künstlichen Immunität hat sich als im höchsten Grade fruchtbar erwiesen und das Ausarbeiten derselben umfasst die dritte,

jetzige Periode in der Geschichte der Entwickelung der Bakteriologie. Pasteur's Schutzimpfungen gegen Milzbrand, andere Epizootien und gegen Hundswuth, chemische Vaccinen, bakterieide Stoffe, Toxine und Antitoxine, Serotherapie, alles dies erschien als das Resultat des Studiums der Physiologie des zu inficirenden und inficirten Organismus. — Wir sahen also, dass der Schwerpunkt der Bakteriologie allmählich aus dem Gebiete der biologischen Chemie durch die Aetiologie und Hygiene in das der Physiologie verlegt wurde. — Die Wissenschaft kehrt mithin zu der früheren Anschauung von Claude Bernard zurück: Die Infektionskrankheit, wie jede andere Krankheit hängt schliesslich von den Elementareigenschaften des erkrankenden Organismus, von seinen physiologischen Gesetzen ab. Die Mikroben sind keineswegs specifisch. Ein und derselbe pathogene Mikrobe ruft bei verschiedenen Thieren die verschiedensten Erkrankungen hervor. Eine und dieselbe Erkrankung (Eiterung, Endocarditis etc.) kann von verschiedenen Mikroben hervorgerufen werden. Ein und derselbe Mikrobe kann bei einem und demselben Thier verschiedene Erkrankungen, je nach der Giftigkeit dieses Mikroben und je nach der Empfindlichkeit des Thieres hervorrufen. — Der Mikrobe erscheint bloss als Veranlassung zur Erkrankung bei einem Thier, welches dazu prädisponirt ist, der Process der Krankheit aber verläuft gemäss den physiologischen Gesetzen, die diesem Thiere eigen sind[1]. — Mittelst ihrer besonderen Methoden studirt die Bakteriologie die physiologischen Gesetze des inficirten Organismus. Dabei zeigt sich, dass die Bakteriologie nicht nur ihrem Hauptzweck — dem bakteriologischen Studium des Lebens — treu bleibt, sondern dass die Gesetze des Bakterienlebens, Dank dem einfachen Bau der Bakterien, nicht selten auf das Leben höherer Thiere angewandt werden. — In den letzteren ist doch auch das Elementarleben in den Zellen verborgen und die Grundgesetze des Zellenlebens müssen für alle Wesen gleich sein. — Folgendes Beispiel mag hier am Platz sein. Eine der interessantesten Aeusserungen der Sensibilität der Bakterien besteht in der sogenannten Chemotaxis. Die beweglichen Bakterien haben die Eigenschaft, von einigen chemischen Stoffen angezogen, von anderen dagegen abgestossen zu werden, und es zeigt sich, dass die an Bakterien studirten Gesetze der Chemotaxis uns die Anhäufung der Leucocyten in den Eiterherden, die Befruchtung bei Thieren und Pflanzen und viele andere Thatsachen

1) Hueppe, Naturwissenschaftliche Einführung in die Bakteriologie. 1896.

der embryologischen Entwicklung erklären. — Sie erklären uns auch die Elementargesetze der Nerventhätigkeit. — Auf diese Weise erscheint die Bakteriologie als allgemeine Physiologie und Pathologie[1]. — Aus der von mir kurz geschilderten Geschichte der Bakteriologie und der im Voraus gegebenen Definition der Aufgabe derselben — als des bakteriologischen Studiums des Lebens — folgt unmittelbar, dass diese Wissenschaft sich keineswegs bloss mit dem Studium der Bakterien im engeren Sinne des Wortes begnügt.

Schon in der ersten Periode ihrer Entwickelung, indem sie Gährungen studirte, musste unsere Wissenschaft zu anderen Organismen, die Gährungen erregen, wie Hefepilzen und Schimmelpilzen, greifen. Demgemäss habe ich auch das Wort Mikrobe für die allgemeine Bezeichnung der niederen Organismen gebraucht. Auch die ätiologischen Untersuchungen haben zwischen den Infektionserregern nicht nur Bakterien, sondern auch andere niedere Thiere, wie Coccidien (Pebrine, Malaria) entdeckt. Deshalb hat Pasteur den Namen Bakteriologie durch das Wort Mikrobie zu ersetzen vorgeschlagen und Duclaux gebraucht zu demselben Zweck den Namen Mikrobiologie. Ich aber finde diesen Ersatz unbegründet, weil zur Zeit die Bakteriologie auch die Zellen höherer Thiere und verschiedene chemische Stoffe, die mit den Mikroben nichts zu thun haben, aber den allgemeinen bakteriologischen Gesetzen untergeordnet sind, zum Studium hat. — — Als Beispiel mag die Coagulation des Blutes dienen. Dieser Process zeigt grosse Analogie mit der Infektion und es wurde bewiesen, dass auf denselben die allgemeinen Gesetze der Schutzimpfung und der Immunität angewandt werden können. Ebenfalls den Bakteriengiften ähnlich und nach denselben Principien wirkend ist eine Reihe von Stoffen, sowohl thierischen Ursprungs, wie Schlangengift, wie auch pflanzlichen, wie Abrin und Ricin, bekannt. Alles dies gehört dem Gebiete der Bakteriologie an, welche deshalb ihren Namen nicht zu ändern braucht, da ihre Gesetze und Methoden durch das Studium der Bakteriologie erforscht sind. Als beste Illustration dazu kann die Geschichte der Hundswuth dienen. — Dank den bakteriologischen Methoden gehört die Hundswuth zu den Krankheiten, die man am besten experimentell erforscht hat; diese Erforschung hat

---

1) Gamaleia, Ueber eine neue Richtung in der Pathologie; siehe Anhang II.

sehr wichtige praktische Resultate — nämlich die Schutzimpfung — mit sich gebracht, obgleich der Hundswutherreger uns absolut unbekannt ist. Man kann sogar zweifeln, ob derselbe nicht nur den Bakterien, sondern überhaupt lebenden Wesen angehört. In der letzten Zeit hat man nämlich Infektionen beschrieben, welche scheinbar von löslichen, nicht organischen Giften hervorgerufen werden. So hat Beijerinck die Infektion der Tabakpflanze, die sogenannte Fleck- oder Mosaikkrankheit beschrieben, welche sehr ansteckend ist und sich hauptsächlich durch Bleichwerden von Chlorophyll, welches an verschiedenen Theilen des Blattes stattfindet, kennzeichnet; nach dem Erbleichen erfolgt das Gelbwerden und das Absterben dieser Theile. Diese Krankheit wird von dem Saft der kranken Blätter übertragen. Der Saft verliert seine Ansteckungskraft weder durch Filtration, noch durch Fällen mit Alkohol, noch durch Austrocknen. — Er diffundirt auch durch Agar. Beijerinck hält ihn für ein lösliches lebendes Gift (Contagium vivum fluidum), welches von den erkrankten Zellen der Tabakblätter entwickelt wird[1]). Diesen Schluss kann man aber nicht für absolut bewiesen ansehen, da die Wissenschaft auch solche Bakterien kennt, die so klein sind, dass sie durch jedes Filter durchgehen und sogar in den Kulturen, wo sie sich vermehrt haben, für unsere besten Mikroskope ganz unsichtbar sind. Solche sind die Bakterien der Maul- und Klauenseuche und der Peripneumonie des Rindviehs. Doch muss man auch auch Beijerinck's Meinung mit in Betracht ziehen, um so mehr, als die letztere auch durch andere Beweisgründe, wie wir in einer der nächsten Vorlesungen sehen werden, bestätigt werden kann.

So wurde auch in Betreff der Hundswuth die Meinung geäussert, dass ihr Gift nicht von irgend welchen Mikroben, sondern von den Thierzellen selbst entwickelt wird. Wie die Giftschlange in ihrem Speichel ein chemisches Gift producirt, so kann auch der tolle Hund das ihn tödtende Toxin produciren[2]). Obgleich diese Meinung kaum begründet ist, mag sie doch als Illustration dafür dienen, dass die Bakteriologie sogar in den am besten erforschten Gebieten, sogar in den ätiologischen Fragen, nicht nur mit den Bakterien, sogar nicht

---

1) Beijerinck, Ueber ein Contagium vivum fluidum. Bakter. Centralbl. 15. Juni 1899.

2) Martius, Pathogenese innerer Krankheiten. 1. Heft. 1899.

mit den Mikroben allein, sondern mit den Zellproducten höherer Thiere und Pflanzen zu thun hat. —

Allein auch in diesen Fällen erweisen sich die allgemeinen bakteriologischen Gesetze und Methoden als anwendbar. Diese Methoden und diese Gesetze sind auf dem Wege des Studiums der Bakterien errungen, deshalb muss unsere Wissenschaft auch den Namen Bakteriologie bewahren. —

Zweite Vorlesung.

Morphologie der Bakterien.

Scheinbare Einfachheit der Bakterienformen. Drei Typen derselben. Beschreibung von Kokken, Bacillen und Spirillen. Feinere Unterschiede der Typen. Das Verhalten der Bakterien zum allgemeinen Typus der Zellen. Die Sonderstellung der Bakterien in Folge der scheinbaren Abwesenheit des Kerns. — Altmann's Granulatheorie. Bütschli's Untersuchungen. Einwand gegen seine Anschauung. Vacuolen und die Wabennetztheorie. Die Membran der Bakterien. Schatten. Die äussere Membran. Ihre protoplasmatische Natur. Kapseln. Geisseln. Kolonien oder Zoogloea. Ihre bakteriologische Bedeutung. Sporen der Bakterien. Arthrosporen. Involutionsformen und Heteromorphismus der Bakterien. Verzweigung. Streptotricheae. — Oidien der Pilze. Verwandtschaft der Bakterien mit phykochromen Algen und mit Protozoa. Polymorphismus und Pleomorphismus der Bakterien.

Obwohl, wie schon erwähnt wurde, die Bakteriologie sich nicht bloss mit dem Studium der Bakterien begnügt, fängt sie doch mit denselben, als den einfachsten und am besten bekannten aller ihrer Untersuchungsobjekte an. So sind auch die Bakterienformen, oder wenigstens stellten die ersten Experimentatoren sie sich so vor, sehr einfach. Die ganze Mannigfaltigkeit der Bakterien wird im Allgemeinen auf drei Formen zurückgeführt: Kugel, Cylinderstäbchen und Spirale oder einen Abschnitt derselben.

Die Kugeln, welche Kokken heissen, sind ihrer Länge nach verschieden, von 0,2 μ bis 2—3 μ im Durchmesser. Sie unterscheiden sich auch durch die Richtung der Theilung bei der Vermehrung. Wenn die Theilung in einer Richtung vor sich geht, so entstehen mehr oder weniger lange Ketten (Streptococcus). Wenn die Theilung in zwei zu einander senkrechten Richtungen geschieht, bilden sich Plättchen von Kugeln (Tetragenus); bei drei zu einander senkrechten Richtungen bei der Theilung entstehen packetförmige Zusammen-

lagerungen von Kokken (Sarcina); bei unregelmässigem Abwechseln bei der Theilung von Kugeln in verschiedener Richtung entstehen traubenförmige Anhäufungen von Kugeln (Staphylococcus). —

Die Stäbchen (Bacillus) unterscheiden sich ausser der Grösse noch durch Längen- und Dickenverhältnisse: es giebt dünne, deren Länge mehr als das Vierfache der Breite ausmacht und dicke, bei denen das Verhältniss beider Dimensionen kleiner ist. Der grösste der pathogenen Bacillen (Bac. anthracis) ist bis 2 μ breit, der kleinste (Bac. influenzae) 10 mal kleiner. Die grössten der uns bekannten Bacillen sind bis 30 μ lang und bis 4 μ breit. —

Die Schraubenbakterien (Spirillum) unterscheiden sich durch die Grösse ihrer Windungen und durch deren Entfernung von einander. — Die nähere Bekanntschaft mit den Bakterien lässt feinere Merkmale unterscheiden. So giebt es Streptokokken, welche gewöhnlich paarweise vereinigt erscheinen (die Diplokokken früherer Autoren) und einer derselben — der Erreger der croupösen Pneumonie beim Menschen — besteht nicht aus regelmässigen Kugeln, sondern aus Gliedern, welche an den freien Enden zugespitzt sind (lanzettförmiger Pneumococcus). Ferner giebt es eine Bakterie, die der Form des Tetragenus angehört und aus Gliedern besteht, welche nicht die Gestalt von Kugeln oder Halbkugeln, sondern die von Kaffeekörnchen haben (Gonococcus). Es giebt auch Bacillen, deren Enden nicht von ebenen, sondern von konkaven Flächen begrenzt sind (Bacillus anthracis). Andere Stäbchen haben eine Spindelform in Folge der Verdickung, die sich in ihrer Mitte befindet (Chromatium). Bei manchen ist das eine Ende verdickt (Clostridium, Bacillus tetani) u. s. w. — Das sind in den Hauptzügen die einfachen Formen, die uns die Bakterien darbieten. — Es fragt sich, welche biologische Bedeutung haben diese Formen und wie ist das Verhältniss der Bakterien zu den anderen lebenden Wesen. Die Träger des Lebens im Thier- wie im Pflanzenreich sind die Zellen. Eine Vergleichung der Bakterien mit dem allgemeinen Typus der Zellen erscheint daher nothwendig. Jede Zelle, wie bekannt, besteht unbedingt aus zwei Elementen: Protoplasma und Kern, welche sich durch ihre Form, Zusammensetzung und Funktion unterscheiden. —

In den Bakterien unterschied man lange Zeit keine innerliche Differenzirung und fasste sie als jene einfachsten Wesen auf, die gleich Haeckel's Moneren aus der lebenden Matrix, die noch nicht in Protoplasma und Kern differenzirt ist, bestehen. Allein im Laufe der Zeit wurde die Existenz des Kerns in den Moneren nachge-

wiesen[1]). So nahmen die Bakterien eine ganz besondere Stellung ein, indem sie sich von allen lebenden Wesen durch die Abwesenheit des Kerns unterschieden. Diese einzige Ausnahme setzte einigermaassen die biologische Bedeutung des gewöhnlichen Schemas der Zelle herab und veranlasste die Frage, ob der Elementarorganismus nicht die Zelle, sondern eine andere viel einfachere Bildung ist. So hat Altmann[2]) die Granulatheorie, die sich schon bei Martin findet, entwickelt. Nach dieser Theorie sind die Lebenselemente Körnchen (Granula), aus deren Anhäufung alle Zellen grösserer Wesen bestehen. Bakterien aber sind nichts anderes, als selbstständig lebende Körnchen. —

Fernere Untersuchungen haben aber gezeigt, dass die Bakterien Altmann's Körnchen gar nicht gleichbedeutend sind, sondern eine ziemlich komplicirte Struktur, die schliesslich auf denselben Typus der Zelle zurückzuführen ist, besitzen. —

Bütschli[3]) entdeckte, indem er grosse Bakterien (Chromatium, Ophidomonas) studirte, in ihrer Mitte einen „Centralkörper“, welcher grosse Aehnlichkeit mit dem Kern zeigt. Einen ganz ähnlichen Körper haben Zacharias und Bütschli bei den den Bakterien sehr nahe stehenden Oscillarien und anderen ihnen verwandten Algen (Cyanophyceae) gefunden und gezeigt, dass dieser Körper im Unterschied zu dem ihn umgebenden Plasma aus Nuclein besteht. Daher hat Bütschli diesen Centralkörper der Bakterien mit dem Kern der Zelle identificirt. Indem Bütschli nachher zum Studium der gewöhnlichen Bakterien überging, fand er auch bei ihnen diesen Centralkörperkern, wobei es sich herausstellte, dass dieser Kern fast den ganzen Körper der Bakterie ausmacht, indem er nur von einem winzigen Protoplasmasaum umgeben ist, oder das Plasma nur an den Enden des Körpers hat. — Die Mehrzahl der Bakterien, mit welchen die Bakteriologen zu thun haben, zeigen gar kein Protoplasma. So hält Wahrlich, der im Allgemeinen Bütschli's Beobachtungen bestätigte, die Bakterien für blosse Kerne.

Andere Autoren, wie Fischer[4]) und Migula[5]), welche sich gegen Bütschli's Meinung aussprachen, weisen darauf hin, dass inner-

1) Hertwig, Die Zelle und die Gewebe. Bd. I. 1892.
2) Altmann, Die Elementarorganismen. 1894.
3) Bütschli, Bau der Bakterien und verwandter Organismen. 1890.
4) A. Fischer, Vorlesungen über Bakterien. 1897.
5) Migula, System der Bakterien. 1. Band. 1897.

halb der Bakterien keine kompakte, dem Kern ähnliche Bildung, sondern Vacuolen verschiedener Dimensionen sich befinden. — Was nun die Vacuolen angeht, so bestätigt ihre Existenz Bütschli's Theorie von dem Wabennetz oder Schaumbau jeder lebenden Materie, des Kerns wie des Protoplasmas. Die Kernnatur des Bakterienkörpers wird auch, wie wir später sehen werden, durch die chemische Analyse bestätigt. —

Aber auch wenn wir dieselbe annehmen, sind wir von den Schwierigkeiten, die sich uns beim Vergleich der Bakterien mit dem allgemeinen Schema der Zelle darbieten, nicht frei: vor Bütschli fehlte den Bakterienzellen der Kern, nach Bütschli fehlt ihnen das Protoplasma, um wirkliche Zellen zu sein. Es giebt freilich Zellen, wie z. B. Spermatozoiden, embryonale Zellen, Myeloplaxen, welche fast nur aus Kern bestehen und doch eine sehr intensive Thätigkeit entwickeln. Allein nach den Grundlagen der Biologie sind blosse Kerne, denen das Protoplasma gänzlich fehlt, einer selbstständigen Existenz nicht fähig. Den Bakterien fehlt also das Protoplasma nicht, und wir werden bald sehen, wo dasselbe zu suchen ist. —

Die Bakterien haben eine feste, freilich sehr dünne Membran von sehr scharfen Contouren. Sie bleibt als sogenannter Schatten zurück, wenn der Inhalt der Bakterie in einer Flüssigkeit, in der Bakterien leben, ausgelaugt oder von einem unserer Lösungsmittel künstlich gelöst wird. Wenn Bakterien aus Kernen bestehen, so ist diese Membran, wie ich glaube, nichts anderes als die Kernmembran. Und in der That ist sie von aussen, wie es die neueren Untersuchungen gezeigt haben, von einer sogenannten äusseren Membran umschlossen welche eben das Element, das ich für das Protoplasma der Bakterien halte, ausmacht. Diese äussere Membran ist gewöhnlich sehr wasserreich. Beim Trocknen der Bakterien zum Zweck der Herstellung gefärbter Präparate verliert sie gewöhnlich das Wasser, zieht sich um die Kernmembran der Bakterie zusammen und lässt die Contouren der letzteren scharf austreten. An ihrer Stelle bleibt ein leerer ungefärbter Raum — ein Hof um die Bakterie — die sogenannte Kapsel. In manchen Fällen hat die Kapsel eine festere Consistenz und erreicht eine sehr erhebliche Ausdehnung, indem sie die von ihr umschlossene Bakterie an Grösse vielfach übertrifft. — Die äussere Membran oder das Protoplasma hat, wie wir später sehen werden, eine eiweissartige Zusammensetzung. Die Bakteriologie besitzt zur Zeit verschiedene Methoden zur Färbung derselben; es sind dieselben Methoden,

mittelst deren die Bewegungsorgane der Bakterien entdeckt wurden. — Viele Bakterien sind beweglich. Lange Zeit wusste man nicht, wodurch diese Beweglichkeit bedingt wird, bis Löffler eine besondere Methode der Färbung einführte und mittelst derselben zeigte, dass alle oder fast alle beweglichen Bakterien Wimperchen oder Geisseln besitzen. Diese Geisseln sind von verschiedener Grösse, kommen einzeln oder zahlreich vor und bedecken bei einigen Bakterien den ganzen Körper. Sie haben einen protoplasmatischen Charakter und zeigen alle jene Reaktionen, wie die äussere Bakterienmembran, aus welcher sie heraustreten. Diese Thatsache lässt nach meiner Meinung keinen Zweifel darüber, dass die äussere Membran der Bakterien eben das Protoplasma ist, dem die Contractionsfähigkeit zukommt. Es giebt übrigens grosse Spirillen, die ohne Geisseln sich bewegen, scheinbar nur in Folge der Kontraktion ihres Plasmas, d. h. der äusseren Membran. —

So zeigt uns das nähere Kennenlernen der Bakterien, dass auch sie schliesslich dem allgemeinen biologischen Schema der Zelle angehören, indem sie die beiden wesentlichen Elemente der Zellen, den Kern und das Protoplasma, besitzen. Diese Elemente haben bei Bakterien, wie auch bei anderen Wesen, ihre charakteristische Eigenthümlichkeiten. — Von unserem Standpunkt gewinnen die Anhäufungen von Bakterien, die sogenannten Bakterienkolonien oder Zoogloeen ein besonderes Interesse. Wie schon erwähnt wurde, erreicht das Bakterienprotoplasma manchmal eine kolossale Entwickelung. Es wird oft schleimig, fällt mit dem Plasma der benachbarten Bakterien zusammen und bildet Plasmodien oder Zoogloeen von verschiedenster Form. Koch hat zuerst darauf aufmerksam gemacht, dass die Bakterienkolonien, welche auf festen Nährböden wachsen, für jede einzelne Art eine typische Form haben, welche zur Charakterisirung dieser Art dienen kann. —

Vom biologischen Standpunkt wurden die Bakterienkolonien bisher ungenügend studirt. Vor 14 Jahren hat ein Student (zur Zeit Doctor der Medicin), der unter meiner Leitung arbeitete, die Thatsache constatirt, dass bei starker Vergrösserung die Bakterienkolonien als aus kleineren Anhäufungen bestehend sich erweisen, den Tochterkolonien, welche ebenfalls ihre typische Form haben, die von der Form der Mutterkolonie verschieden ist. So haben die Tochterkolonien der Cholerabakterien die Gestalt von Würstchen. Diese Thatsache blieb bis zur letzten Zeit unberücksichtigt. Vor kurzer Zeit

hat Serkowsky[1]) den Bau der Kolonien ausführlich studirt. Er zeigte, dass der in der Mitte jeder Kolonie befindliche Fleck oder Kern das Centrum des Wachsthums der ganzen Kolonie — ihre Matrix — ist. Die Vermehrung der Bakterien geschicht also nicht an der Peripherie, sondern nur im Centrum der Kolonie. In Zusammenhang damit steht wahrscheinlich die Thatsache, dass die Kolonien nicht ununterbrochen wachsen, sondern in ihrem Wachsthum stehen bleiben, nachdem sie eine gewisse Grösse erreicht haben. — Die Matrix der Kolonien ist mit dem äusseren Theil durch einen besonderen Central-kanal, der wahrscheinlich eine bestimmte physiologische Funktion besitzt, verbunden. Die aus dem Kern herausgestossenen Bakterien bilden an der Peripherie Tochterkolonien, welche das Parenchym einer grossen Kolonie sind. —

Bei unserer Ansicht von den Kolonien als protoplasmatischen Anhäufungen, Plasmodien, entsteht natürlich die interessante Frage nach der Bewegungsfähigkeit dieser Kolonien. Auf Grund theoretischer Betrachtungen beantworten die Autoren diese Frage verneinend. Es giebt aber Thatsachen, die das Gegentheil beweisen. So konstatirte Hauser, dass die Kolonien der Proteusbakterien sich auf der Gelatine bewegen. Diese Frage bedarf ohne Zweifel eines weiteren Studiums. —

Ausser den Vacuolen, deren wir schon erwähnt haben, fand man in einigen Fällen in der Mitte der Bakterien sogenannte chromogene Körnchen, welche sich durch ihr besonderes Verhalten gegen färbende Stoffe differenziren. Diese Körnchen stehen vielleicht in einer gewissen Beziehung zu den sogenannten Sporen, welche von einigen Bakterien gebildet werden. —

Sporen oder Cysten, welche sich bei vielen Bakterien finden, sind farblose, stark lichtbrechende Körper von runder, ovaler oder stäbchenförmiger Gestalt. Sie stellen den Zustand des latenten oder ruhenden Lebens der Bakterien dar und zeigen einen bedeutenden Widerstand gegen verschiedene schädliche Einflüsse, welchen die aktiven Bakterienformen unterliegen. — Bei günstigen Bedingungen wachsen die Sporen: sie verlieren ihr starkes Lichtbrechungs-Vermögen, quellen auf, und lassen aus sich Bakterien herauswachsen. —

---

1) Serkowsky, Zur Frage über den Bau der Bakterienkolonien. Russisches Archiv. August und September 1898.

Ausser diesen echten Sporen oder Endosporen, die von Pasteur entdeckt sind, sind von Hueppe noch die sogenannten Arthrosporen beschrieben; es sind Kugeln, welche von verschiedenen Bakterien abgegliedert werden, keine besonders grosse Resistenz gegen äussere Einflüsse besitzen und eine Art der Vermehrung der Bakterien darstellen sollen. — Die Bedeutung der Arthrosporen ist bis jetzt noch nicht klargelegt[1]).

Es ist möglich, dass sie ebenfalls jenen sonderbaren Gebilden angehören, die man sehr oft bei Bakterien vorfindet und als Involutionsformen bezeichnet. — Zu diesen gehen wir jetzt über. — Es findet nämlich sehr oft bei den Bakterien die Bildung von Missgestaltungen, Involutions-, oder wie ich sie bezeichne, heteromorphen Formen statt. Diese Formen sind den bis jetzt beschriebenen absolut unähnlich; in der Kultur ganz ähnlicher Bacillen bilden sich plötzlich grosse Kugeln, Spirillen, endlich unregelmässige, formlose Klümpchen, die den Bakterien vollständig unähnlich sind[2]).

Welche Bedeutung haben diese Formen? Ohne Zweifel beobachtet man sehr oft bei den heteromorphen Bakterien eine Verzweigung, welche den gewöhnlichen Bakterien nicht eigen ist. — Ist der Involutionsprocess vielleicht als eine Art von Atavismus, als ein Versuch der Bakterien, zu den urväterlichen Formen zurückzukehren, zu betrachten? — Diese Frage beansprucht ein aufmerksames Studium, da sie die Verwandtschaft der Bakterien mit anderen lebenden Wesen und ihre Stellung in dem System der Organismen berührt. — Die Zweigungsform einiger Bakterien, wie z. B. der Tuberkelbakterie, ist ganz ähnlich den Mikroben, die man gewöhnlich zu den niederen Pilzen — Hyphomyceten — zählt. Einer der letzteren, der Strahlenpilz oder Aktinomyces, ruft eine gewisse Erkrankung beim Rindvieh und beim Menschen hervor (Aktinomykosis). Dieser Pilz gehört zu der Art Oospora oder Streptothryx, welche viele saprophytische wie auch pathogene Formen enthält. Die Tuberkelbakterie also, die gewöhnlich die Bacillenform hat, kann auch die Zweigungsform annehmen, allein es ist uns bis jetzt nicht gelungen, sie zu zwingen, nur in der Form des Zweigmyceliums zu wachsen. — Was ist dies also

---

1) Hueppe, Die Formen der Bakterien. 1886.

2) Gamaleia, Der Heteromorphismus der Bakterien unter dem Einfluss von Lithiumsalzen; siehe Anhang III.

für eine Erscheinung. Ich muss hinzufügen, dass alles, was wir von den Tuberkelbakterien gesagt haben, nach meinen Untersuchungen auch auf viele andere bacilläre Bakterien anwendbar ist. Alle sind sie des Verzweigungsheteromorphismus fähig. —

Eine analoge Erscheinung ist uns Dank Brefeld's Arbeiten aus dem Leben höherer Pilze bekannt. Die letzteren bilden bei gewissen Bedingungen Oidien, stäbchenartige kleine Formen, welche der Vermehrung durch Theilung fähig sind[1]). Die Ansicht, nach welcher die Bakterien nichts anderes seien als Oidien der Pilze der Familie der Streptothricheae, hat sehr vieles für sich. Der wichtigste Beweisgrund ist folgender. Jede Bakterienart, welche die Wissenschaft anfängt ausführlicher zu studiren, zeigt sich nicht als isolirt in der Natur existirend, sondern umgeben von einer Reihe ihr nahestehender, fast identischer Formen, die aber immer von ihr unterscheidbar sind. —

So z. B. zeigt sich an irgend einem Orte beim Ausbruch der Cholera plötzlich, dass man überall, bei gesunden Menschen, bei Thieren, in allen Wasserquellen choleraähnliche Bakterien findet. Diese Thatsache lässt sich am besten durch die Vermuthung erklären, dass der Cholerapilz unter verschiedenen Bedingungen Oidien bildete, die unfähig sind, sich in einander zu verwandeln oder zu der ursprünglichen Form zurückzukehren. Diese Auffassung bleibt natürlich vor der Hand eine reine Hypothese. —

Ausser den Pilzen haben die Bakterien einen gewissen Zusammenhang mit anderen Formen. Cienkowsky bewies die nahe Verwandtschaft der Bakterien mit den ficochromen Algen, welche in einzelnen Individuen dieselben Formen, die wir bei Bakterien kennen gelernt haben, wiederholen und in dem palmellenartigen Stadium ebenso wie Bakterien Zoogloeen bilden. —

Endlich sind die Bakterien einigen Thieren aus der Klasse der Protozoa, nämlich den Monaden aus der Klasse der Flagellaten ähnlich. Die Hauptähnlichkeit besteht in Geisseln und in Bildung von Cysten-Sporen. —

Das sind die Grundthatsachen aus der Morphologie der Bakterien. Sie haben Gelegenheit gehabt zu sehen, in wie weit dieselben unvollständig sind und zu merken, dass dies hauptsächlich in Folge des ungenügenden biologischen Studiums der Bakterien der Fall ist, da man

---

1) Tavel, Vergleichende Morphologie der Pilze. 1892.

für gewöhnlich die Bakterien nicht vom rein wissenschaftlichen Standpunkt, sondern für specielle praktische Zwecke studirt. —

Bei solcher Sachlage ziehe ich es vor, von jedem Versuch einer Klassifikation und Systematik der Bakterien Abstand zu nehmen[1]). Es bleibt mir noch übrig, ein paar Worte über den Polymorphismus der Bakterien zu sagen.

Im Anfange des Studiums der Bakterien schienen alle einander ähnlich und ganz natürlich erschien die Metamorphose der Formen in einander, der sogenannte Polymorphismus. Cohn und Koch haben dann bewiesen, dass es unter den Bakterien bestimmte Species giebt, zwischen denen keine Uebergänge stattfinden. Aber auch Koch und seine Schüler mussten den Pleomorphismus der Bakterien zugeben, d. h. die Thatsache anerkennen, dass eine und dieselbe Bakterienart ihre Form unter verschiedenen Bedingungen ändern kann, aber dieselbe Art bleibt und die ursprüngliche Form annimmt, sobald die früheren Bedingungen hergestellt sind. So kann der Milzbrandbacillus giftig und und ungiftig sein, die Stäbchen- oder Fadenform haben, aber er bleibt immer der Bacillus anthracis und lässt sich in keine andere Bakterie verwandeln.

1) Migula, System der Bakterien. I. Band. 1897.

Dritte Vorlesung.

Das Leben der Bakterien.

Die Bakterienzellen sind den allgemeinen Lebensbedingungen untergeordnet. Die vier Grundbedingungen. Zwei Formen des Lebens: die aktive und die ruhende. Bedingungen der Sporenbildung. Bedeutung der Nahrungsstoffe. Einfluss der Temperatur. Dauer des aktiven Lebens. Beispiel der Hefe. Senilität. Unsterblichkeit der Bakterien. Untersuchungen über Infusorien von Maupas, R. Hertwig, Hertwig und Brandt. Analogie mit den Bakterien. Resistenz der Sporen. Austrocknen. Erwärmen. Versuche von Koch, Miquel. Analogie mit den Fermenten und Eiweisskörpern. Untersuchungen von Claude Bernard, Buchner, Cramer. Erniedrigung der Temperatur. Sonnenlicht. Oxydation. Bedeutung der Fette und Lypochromen. Tuberkelbacillen und Sporen. Die Einwirkung von Sauerstoff auf die letzteren bei erhöhtem Druck. Allgemeiner Schluss über Endosporen. Oxydation und Hydratation sind nur bei Gegenwart von Wasser möglich. Ersatz der Sporen: Arthrosporen und Involutionsformen. Bildungsbedingungen der letzteren. Die Senilität der Bakterien. Ihre Symptome. Erneuerung der Bakterien. Symptome der Erneuerung alt werdender Kulturen. Ungleichartige Nachkommen. Weitere individuelle Unterschiede. Die Anpassung der Bakterien besteht in dieser Regenerationsfähigkeit. Bedingungen des aktiven Lebens. I. Wasser. Chromatolyse. Stromin. Plasmolyse. II. Sauerstoff. Aëroben und Anaëroben. Bac. aceti; Nitrobakterien; Schwefelbakterien; Eisenbakterien. Gährungen. Bestimmung der Gährungen nach Pasteur und die energetische Bestimmung. Die Abwesenheit einer scharfen Grenze zwischen Aëroben und Anaëroben. CO_2-haltige Bakterien. III. Wärme.

In der vorigen Vorlesung sahen wir, dass die Bakterien keine Ausnahme in der Organismenwelt bilden, dass sie aus Zellen zusammengesetzt sind und dass die Bakterienzellen, sowie andere, beide wesentliche Elemente der Zelle — Kern und Protoplasma — besitzen.

Diese Elemente haben bei Bakterien selbstverständlich ihre charakteristischen Eigenthümlichkeiten: der Kern der Bakterien charakterisirt sich durch seine relativ bedeutende Entwickelung, reichliche Chromatinanhäufung und Dichte seiner Membran; das Protoplasma

kennzeichnet sich durch seine Zartheit, bedeutenden Gehalt an Wasser und geringe Quantität von Nukleïnkörpern.

Die Bakterienzellen sind also den allgemeinen Lebensbedingungen untergeordnet. Die Lebensäusserungen sind nur dann möglich, wenn die für das Leben nothwendigen Bedingungen vorhanden sind. Diese nothwendigen Bedingungen bestehen in der Anwesenheit sowohl der lebenden Substanz, als gewisser äusseren Faktoren, wie Feuchtigkeit, Wärme, Luft und Nahrungsstoffe. Die Abwesenheit äusserer, zum Leben nothwendiger Faktoren führt entweder zur Vernichtung des Lebens — zum Tod —, oder zum Verschwinden aller Lebensäusserungen unter Erhaltung des Lebens selbst, welches unter günstigen Bedingungen im Stande ist, sich zu offenbaren, was man als latentes, ruhendes Leben bezeichnet (Claude Bernard)[1]).

Unter den Bakterien ist diese Form des latenten oder potenziellen Lebens sehr verbreitet. Viele von ihnen können morphologische Umwandlungen, welche sie diesem latenten Leben anpassen, erleiden. Sie bilden die aus der vorigen Vorlesung bekannten Sporen. —

Die Bedingungen der Sporenbildung sind noch ungenügend erklärt. Es ist bekannt, dass der Milzbrandbacillus (Bac. anthracis) bei Abwesenheit von freiem Luftsauerstoff keine Sporen bilden kann. Daher bilden sich die Milzbrandsporen niemals innerhalb des Thierkörpers. Allein das ist keine allgemeine Regel. Man glaubte, dass die Sporulation durch den Mangel an Nährmaterial hervorgerufen werde. Im Gegensatz dazu bemühte sich Buchner zu beweisen, dass die Bakterien bei steigender Koncentration des äusseren Mediums Sporen bilden. Diese Thatsache würde mit den Beobachtungen über andere Organismen (Tardigraden, Rotiferen) im Einklang stehen, wo nämlich das Austrocknen latentes Leben hervorruft. Allein, wie bekannt, erweisen sich als beste Nährmedien für die Sporulation, wie z. B. der Milzbrandbakterie, die Flüssigkeit der vorderen Augenkammer und Kartoffel; welche die Nahrungsstoffe in einer schwachen Koncentration enthalten. Sehr koncentrirtes Kulturmedium dagegen, wie ein Gemisch von Eiereiweiss, Eigelb mit Bouillon, lässt die Milzbrandbakterien wachsen, sistirt aber ihre Sporulation. —

Die äussere Temperatur ist von starkem Einfluss auf die Sporenbildung. So kann die Milzbrandbakterie bei einer Temperatur des

---

1) Claude Bernard, Phenomènes de la vie commune aux animaux et aux végétaux. Tome I. 1875.

äusseren Mediums unter 16° und über 42° keine Sporen bilden. Das Temperaturoptimum der Milzbrandsporulation liegt — nach den Untersuchungen von Koch — zwischen 25°—35°. Bei allen Untersuchungen über die Frage von der Sporulation wird ein sehr wichtiger Umstand nicht aufmerksam genug beachtet. Dem Erscheinen der Sporen geht eine mehr oder weniger lange Zwischenzeit des vegetabilen Lebens voran. So erscheinen, nach den Ermittelungen von Koch, die Sporen in Milzbrandkulturen bei 16° nach 7 Tagen, bei 30—40° nach 24 Stunden. Während dieser ganzen Zeit vermehren sich die Bakterien durch Theilung. Wenn man annimmt, dass die Zahl der Bacillen sich jede halbe Stunde verdoppelt, so können in der Zeit vom Aussäen der Sporen in das Nährmedium und dem Erscheinen neuer Sporen in den Bakteridien ungefähr 50 Generationen von vegetativen Formen und 50 Bacillengenerationen anwachsen.

Im Leben anderer Mikroorganismen, nicht Bakterien, tritt diese Thatsache noch deutlicher hervor. In der ersten Vorlesung haben wir schon Gelegenheit gehabt, den Saccharomyces cerevisiae, die Bierhefe, zu erwähnen. Dieser Mikrobe gehört nicht zu den Bakterien, sondere zu den Hefe- oder knospenden Pilzen. Die Hefepilze, farblose, runde oder ovale Zellen, vermehren sich nicht durch Theilung, sondern durch Knospung. Die Knospung besteht in dem Erscheinen eines Kügelchens auf der Mutterzelle oder einer Hervorstülpung, welche sich allmählich vergrössert und die Form und die Dimensionen einer erwachsenen Zelle annimmt. Die Hefepilze bilden ebenfalls Sporen, aber diese Sporenbildung kommt, sogar unter den günstigsten Bedingungen, erst nach einem bestimmten Zeitraum zu Stande. In einigen Fällen ist dieses Intervall wegen seiner bestimmten Dauer so typisch, dass es zur Unterscheidung einer Hefeart von der anderen dienen kann. Auch in diesem Falle bilden sich die Sporen nicht eher, als nach mehreren Knospengenerationen.

Kommt nun während dieser Zeit nicht ein gewisses Abnutzen der Pilz- und Bakterienzellen zu Stande und ist nicht die Sporulation als ein Mittel zur Erneuerung des Lebens zu betrachten? Bakterien, sowie auch andere einzellige Organismen, welche sich durch Theilung vermehren, werden als unsterblich angesehen, d. h. sie unterliegen keinem natürlichen Tode. In der That hört die Bakterie, indem sie wächst und sich in zwei theilt, nicht auf zu existiren und ihr gesammter Stoff geht in die Tochterzelle über. Bei diesem Process können sich die Bakterien unendlich vermehren, ohne dass sie absterben.

Es zeigt sich aber, dass eine solche Unsterblichkeit wahrscheinlich nicht existirt und dass jedes Lebewesen während des Lebensprocesses ununterbrochen altert und nothwendig sich erneuern muss. Diese Erneuerung wird dadurch erreicht, dass aus dem abgenutzten lebenden Stoff und zwar aus seinem Chromatin, die abgelebten und untauglichen Theile herausgeworfen, die anderen dagegen zum neuen Leben berufen werden. Diese Thatsache wurde zuerst durch Maupas' Untersuchungen über die Vermehrung höherer Infusorien bewiesen. Maupas zeigte, dass diese Infusorien in Folge der Senilität unvermeidlich absterben, wenn man ihnen nach einer gewissen Reihe von Generationen, die durch Theilung entstehen, keine Möglichkeit zur Conjugation oder Verbindung, zur Vereinigung zweier Individuen lässt. Diese Conjugation, wie nachher R. Hertwig zeigte, geschieht nämlich durch die Abscheidung zweier Zellen aus den Kernen — Chromatintheile — und Zusammenwachsen beider Reste. — Ein ähnlicher Process findet bei der Sporenbildung der Protozoen statt. R. Hertwig und Brandt zeigten, dass bei der Sporulation von Thallasicola aus Radiolaria die Kernsubstanz innerhalb der Kapsel zu kleinen Körnchen zerfällt, welche von einem Protoplasmasaum umgeben werden und sich in bewegliche Zoosporen verwandeln, während das übrige Protoplasma abstirbt[1]).

Ohne Zweifel haben wir es mit derselben Erscheinung bei der Sporenbildung zu thun. Auch hier verwandelt sich ein Theil der Bakterie in eine dichte, runde oder verlängerte, stark lichtbrechende Masse; der übrige, zum Leben untaugliche Theil stirbt ab. Von diesem Standpunkt aus ist es interessant, bei der Sporenbildung länger zu verweilen. Nach Koch's Beobachtungen bilden sich die Milzbrandsporen häufig durch die Vereinigung mehrerer Körnchen, die in den Bakterien erscheinen. — Mit der Verbesserung der Färbungsmethoden hat man diese Körnchen in den Bakterien ausführlicher studirt. Bunge fand, dass sich im Bakterienleib Körperchen zeigen, welche eine für Sporen specifische Färbung haben und durch das Zusammenfliessen derselben Sporen bilden. — Wir sehen also, dass die Sporenbildung durch das innere Bedürfniss der Bakterien zur Erneuerung hervorgerufen wird und dass verschiedene äussere Bedingungen auf diesen Process nur einen indirekten Einfluss haben können. —

---

1) Hertwig, Die Zelle und die Gewebe. Bd. II. 1897.

Es ist interessant, dass die sporenbildenden Bakterien, wie z. B. Bacillus anthracis, dieser Fähigkeit ganz verlustig gehen können und dass auf diese Weise neue asporogene Rassen gebildet werden. In diesen Fällen erscheinen in den Bakterien verschiedene Körner, von denen einige den Sporen sehr ähnlich sind, aber ihre Resistenz gegen äussere Bedingungen nicht besitzen. Die Sporen der Bakterien zeichnen sich nämlich durch ihre ausserordentliche Resistenz gegen verschiedene bakterientödtende Faktoren aus. — Das Austrocknen tödtet im Allgemeinen sehr schnell die Formen des aktiven Bakterienlebens. Von den krankheitserregenden Bakterien ist am meisten der Choleravibrio gegen Austrocknen empfindlich, welcher sofort nach dem vollständigen Austrocknen zu Grunde geht. Die Diphtherie- und Tuberkelbacillen, auch die Eiterkokken, sind viel widerstandsfähiger. Das Austrocknen wird noch verderblicher, wenn zu seinem Einfluss die schädliche Wirkung des Sonnenlichts hinzukommt. Das lässt vermuthen, dass die Gefahr für das Leben beim Austrocknen im Eindringen von Luftsauerstoff in den Bakterienkörper und in der Oxydation ihrer lebenden Substanz besteht. Zu demselben Schluss kam auch Guyon, indem er konstatirte, dass die Choleravibrionen, nachdem sie im im Exsiccator ausgetrocknet waren, länger leben bleiben, als nach dem weniger vollständigen Austrocknen an der freien Luft. Im letzten Falle hat die Feuchtigkeit der Luft eine leichtere Oxydation der Bakteriensubstanz zur Folge. —

Die Bakteriensporen aber erweisen sich unbestimmt lange Zeit gegen Austrocknen widerstandsfähig. —

Ein ebenso bedeutender Unterschied in der Resistenz gegen schädliche Faktoren zwischen den Formen des aktiven und ruhenden Lebens lässt sich in Bezug auf die zerstörende Wirkung der hohen Temperatur merken. —

Die Erwärmung auf 55—60° tödtet fast alle vegetativen Formen. Die Sporen dagegen besitzen eine bedeutend grössere Resistenz. Diese Resistenz äussert sich besonders in Bezug auf trockene Hitze. Koch erwärmte die Milzbrandsporen bis auf 123° und sie blieben leben. Miquel beobachtete, dass einige Sporen die Temperatur von 145° vertragen. Die feuchte Wärme wirkt viel energischer. Die Mehrzahl der Sporen wird durch blosses Kochen vernichtet. Es giebt keine Sporen, welche während einer Minute die Wirkung der bis 140° überhitzten Wasserdämpfe vertragen könnten. —

Dieses ungleiche Verhalten der Sporen gegen trockene und feuchte

Wärme stellt nur einen speciellen Fall des allgemeinen physiologischen Gesetzes dar. —

Bekanntlich zeigen die Fermente oder Gährungsstoffe ein gleiches Verhalten. In wässeriger Lösung werden sie durch Erwärmen auf ungefähr 60° zerstört. Wenn man sie aber austrocknet, so vertragen sie 110, 130 und 140°. Schon Claude Bernard bemerkte, dass Eiweissarten, welche in wässeriger Lösung bei 60—70° koaguliren, in wasserfreiem Zustande über 100° erwärmt werden können, ohne zu koaguliren, d. h. ohne die Fähigkeit zu verlieren, sich nachher in Wasser zu lösen. Offenbar koagulirt feuchte Wärme die Eiweisskörper und tödtet das Leben mittelst Hydratation, d. h. indem sie eine chemische Verbindung derselben mit den Elementen des Wassers bewirkt. Deshalb macht das Hinzusetzen von neutralen Salzen zum Wasser, wie z. B. von Chlornatrium, wie Buchner zeigte, die feuchte Wärme weniger gefährlich sowohl für verschiedene aktive Eiweisskörper (z. B. Fermente, Bakteriengifte, bakterientödtende Stoffe), als für Bakterien. In diesem Falle verbinden die neutralen Salze das Wasser und verhindern seine Vereinigung mit anderen Substanzen resp. seine schädliche Wirkung auf todte und lebende Eiweisskörper. Dasselbe physiologische Princip erklärt auch die hohe Resistenz der Sporen. Nach Cramer's Untersuchungen bestehen sie aus einem fast wasserfreien Stoff, jedenfalls aus einem viel koncentrirteren, als die Formen des aktiven Lebens. Die letzteren enthalten ungefähr 80pCt. Wasser, während der Wassergehalt der Sporen nur 15 bis 30 pCt. beträgt. —

Die Resistenz der Sporen gegen Temperaturerniedrigung ist fast unbegrenzt: Pictet kühlte sie, ohne zu tödten, bis auf —200° ab. Da die Kälte keine chemische Reaktionen hervorruft und nur durch Gefrieren von Wasser die Vertheilung derselben in der lebenden Substanz ändert, so ist ihre beschränkte Wirkung auf die wasserfreien Sporen verständlich. — Uebrigens sind die Formen des aktiven Lebens gegen Kälte wenig empfindlich. Die Abkühlung auf —25° bis —35° tödtet sie nicht immer. — Gegen Einwirkung von Sonnenlicht sind die Bakterien sehr empfindlich. Es ist sehr interessant, dass in dieser Beziehung der Unterschied zwischen Sporen und aktiven Formen nicht gross ist. Sporen, welche in einer Flüssigkeit schwimmen, werden von Licht ebenso schnell wie die aktiven Bakterien getödtet; trockene Sporen sind viel widerstandsfähiger.

Die baktericide Wirkung des Lichts hat ihren Grund in der vom Licht bewirkten Oxydation der lebenden Substanz. Welche Substanz

wird nun so leicht in den Organismen oxydirt? Ich glaube, es sind Repräsentanten aus der Fettklasse. Bekanntlich oxydiren die Fette sehr leicht bei Einwirkung von Licht. Deshalb werden sie in den lebenden Organismen fast immer von verschiedenen Pigmenten — Lipochromen — begleitet, deren Bestimmung darin besteht, den lebenden Stoff vor der Oxydation mittelst Lichtabsorption zu schützen. Unter anderen Bakterien zeichnen sich die Tuberkelbacillen durch ihre ausserordentliche Empfindlichkeit gegen Sonnenlicht aus. Die Bacillen enthalten grosse Mengen von Fett. Straus und ich konstatirten, dass auch die specifische Färbung der Tuberkelbacillen nicht von irgend welcher dicken Umhüllung, sondern von einem besonderen fettähnlichen Stoff herrührt. Koch hat nachher gezeigt, dass dieser Stoff mit Wachs einige Aehnlichkeit hat. Es ist möglich, dass derselbe Stoff in den Sporen enthalten ist, die mit den Tuberkelbacillen ein gleiches Verhalten gegen Farbstoffe zeigen. —

Sauerstoff tödtet unter hohem Druck die aktiven Bakterien. Die Sporen sind gegen seine nicht besonders lange Einwirkung viel widerstandsfähiger. Diese bedeutende Resistenz der Sporen gegen Sauerstoff, welcher von aussen kommt, steht nicht im Gegensatz zu ihrer Empfindlichkeit gegen den intracellulären Sauerstoff, welcher vom Sonnenlicht entwickelt wird. —

Wir sehen also, dass die Bakteriensporen Bildungen darstellen, die speciell der Erhaltung des latenten Lebens angepasst sind. Diese Anpassung wird bei ihnen durch eine merkwürdige Koncentration der lebenden Substanz erreicht. Dank dieser Koncentration entgehen die Sporen der Hydratation und Oxydation — zwei zum Tode führenden Processen. Diese Reaktionen — Oxydation und Hydration — kommen mittelst Wasser zu Stande. Indem der lebende Stoff der Bakterie wasserfrei wird, schützt er sich vor der verderblichen Wirkung des Wassers. —

Uebrigens wird bei allen lebenden Wesen das latente Leben erst beim Austrocknen möglich. Die Processe der organischen Zerstörung — Oxydation und Hydratation — werden überall durch die Abwesenheit des Wassers sofort sistirt. —

Allein wir haben gesehen, dass die hauptbiologische Bedeutung der Sporen in der Erneuerung des alternden Lebens besteht. Von diesem Standpunkt fragt es sich, wie eine solche Erneuerung bei Bakterien, die keine Endosporen haben, zu Stande kommt? — Wahrscheinlich spielen hier die Rolle der Regeneratoren Arthrosporen

und andere sogenannte Involutionsformen, von welchen wir in der vorigen Vorlesung gesprochen haben. In den Involutionsformen sind nämlich die eigenthümliche Umrisse merkwürdig, welche der Chromatinstoff annimmt, und hauptsächlich seine ungleichmässige Vertheilung unter den Tochterzellen, die aus einer Mutterzelle heraustreten. — Die Involutinsformen kommen dann vor, wenn die Bakterien, trotz aller für das Leben ungünstigen Bedingungen, in die ruhende Lebensform überzugehen verhindert sind. In diesen Fällen erfolgt das Altwerden der Bakterien sehr rasch. An den Bakterien ist es leicht, die Symptome dieser Senilität zu studiren, welche sich im Sinken ihrer Lebensthätigkeit äussern. So verlieren die Pigmentbakterien mehr oder weniger die Fähigkeit, das Pigment zu produciren, Gährungsbakterien hören auf Gährung hervorzurufen, krankheitserregende Bakterien verlieren ihre Giftigkeit. Aber zugleich mit dem Altwerden findet die Erneuerung des lebenden Stoffes durch das Herauswerfen der abgelebten Elemente aus den Bakterienzellen statt. Die Zellen hören auf sich gleichmässig zu theilen und bilden ungleichartige Nachkommen (reducirende Theilung). In der That beginnen in den altgewordenen Kulturen ausserordentliche individuelle Unterschiede zwischen verschiedenen Zellen sich zu zeigen und anzuhäufen. So existiren z. B., zugleich mit den Bakterien, welche endgültig jede Giftigkeit verloren haben, andere, deren Giftigkeit bedeutend verstärkt ist. Durch die Fähigkeit zur Lebenserneuerung, d. h. zur Selbstzersetzung in ungleiche Elemente, ist das ausserordentliche Anpassungsvermögen der Bakterien an alle möglichen äussere Einflüsse bedingt. Von verschiedenartigen neuen Bakterienarten pflanzen nur diejenigen ihre Art fort, welche nicht durch schädliche Faktoren vernichtet werden. Dieses hohe Anpassungsvermögen der Bakterien tritt dem Beobachter sofort beim Studium der Bedingungen des aktiven Lebens derselben entgegen. — Das aktive Leben ist nur bei Anwesenheit gewisser, zu seiner Aeusserung nothwendigen Bedingungen möglich.

Diese Bedingungen sind im Allgemeinen folgende vier: Wasser, Sauerstoff, Wärme und Nahrung. Lernen wir ihre Bedeutung etwas ausführlicher kennen. —

Wasser. Wir sahen schon, dass das Wasser für jede Lebensäusserung nothwendig ist. Ohne Wasser verschwindet das Leben oder geht in den latenten Zustand über. Aber wir sahen auch, dass das Wasser ein mächtiges Agens des Todes ist. Nur durch das Austrocknen gewinnen die Formen des latenten Lebens ihre Stabilität. —

Reines destillirtes Wasser ist ein starkes Gift für die Zellen. An den Bakterien kann man sich überzeugen, dass das Wasser ihr Chromatin, denjenigen Stoff, welcher eine Verwandtschaft mit den alkalischen Anilinfarbstoffen hat, auflöst, dass es, wie man sagt, die Chromatolyse hervorbringt. In den stark ausgeprägten Fällen bleiben anstatt der Bakterien nur blasse, unfärbbare Umhüllungen, Schatten der Bakterien zurück. Neutrale Salze, besonders Chlornatrium, dienen als Gegengift gegen diese schädliche Wirkung des Wassers, da sie das Wasser von dem Eindringen in die Zellen zurückhalten. —

Die Bakterien können jedoch bei einer sehr schwachen Koncentration des Nährmediums leben. Dabei scheiden sie oft einen besonderen Stoff ab, welcher sich in dem äusseren Medium auflöst, dasselbe der Erhaltung ihres Lebens anpasst und die Bakterienkerne vor der Chromatolyse schützt. Die charakteristische Reaktion dieses Stoffes, des sogenannten Stromins, ist die Koagulation durch starke Mineralsäuren. Die Bakterien also leben einigermaassen in ihrem eigenen innerlichen Medium, wie die Zellen höherer Organismen. —

Eine starke Koncentration von Salzen ruft bei den Bakterien das Erscheinen von Vacuolen, die sogenannte Plasmolyse, hervor. Die Lebensäusserungen schwinden dabei mehr oder weniger. —

Sauerstoff. Sauerstoff ist der zweite für das Leben nothwendige Faktor. Die Oxydation der verbrennbaren Stoffe, welche von ihm bewirkt wird, ist die Hauptquelle der Lebensenergie. Diese Oxydation erzeugt Wärme, welche als solche verbraucht wird, oder in chemische oder in eine andere Energie übergeführt wird. Bezüglich des Sauerstoffsverbrauchs werden die Bakterien seit der Zeit Pasteur's in zwei entgegengesetzte Klassen getheilt. Die einen bedürfen wie die Thiere für ihr Leben des freien Sauerstoffs; das sind Aëroben. Die anderen — Anaëroben — gedeihen ohne Hilfe des Luftsauerstoffs. Einige von ihnen — die obligaten Anaëroben — paralysirt und tödtet sogar der freie Sauerstoff.

Die aëroben Bakterien verbrennen mittelst O_2 die Nahrungsstoffe, welche zu ihrer Verfügung stehen. So z. B. oxydirt Bacillus aceti — die Essigbakterie, welche sich auf der Oberfläche der Alkohollösungen (des Weins, Biers u. s. w.) vermehrt — den Alkohol und verwandelt ihn in Essigsäure. —

Die nitrificirenden Bakterien oxydiren Ammoniak in salpetrige Säure und Salpetersäure. Diese Oxydation giebt ihnen die nothwendige Energie zum Aufbau ihres Lebens aus mineralischen anorganischen

Stoffen, weil diese Bakterien gleich den grünen Pflanzen eine vollständige Synthese ihrer lebenden Substanz — von der Kohlensäure beginnend — durchführen. Thiogene oder Schwefelbakterien — Sulfobakterien — welche in Schwefelquellen und in anderen Schwefelwasserstoffhaltigen Medien leben, bedienen sich der Energie, welche durch die Oxydation des letzteren hervorgebracht wird. Die Schwefelbakterien kennzeichnen sich durch die Anwesenheit von glänzenden Schwefelkörnchen in ihrem Körper. In dem ersten Akt der Oxydation führen sie den Schwefelwasserstoff in Schwefel über, welcher nachher in Schwefelsäure verwandelt wird. Ebenso bedürfen die Eisenbakterien des kohlensauren Eisenoxyduls, welches sie in Oxyd überführen. —

Alle diese aëroben Pflanzen beziehen ihre Lebensenergie aus Verbrennungen, die sie mittelst des Luftsauerstoffs bewirken. —

Wo sind nun die Quellen der Lebensenergie bei den Anaëroben, welche ohne atmosphärischen Sauerstoff leben? Pasteur vermuthete, dass die Anaëroben, indem sie sich demselben physiologischen Princip — der Nothwendigkeit des Sauerstoffs für das Leben — unterordnen, da sie keinen freien Sauerstoff in der Luft finden, ihn aus den organischen Verbindungen ihrer Nahrung beziehen. Indem also die Anaëroben den letzteren Sauerstoff entziehen, bewirkten sie die Zerlegung der Theile derselben, d. h. die Gährung. —

Nach Pasteur ist die Gährung Leben ohne Luftzutritt. Neuere Untersuchungen brachten wichtige Verbesserungen dieser Gährungstheorie. Nicht den Sauerstoff suchen die Bakterien in den gährenden Stoffen, sondern die für ihre Lebensarbeit nothwendige Energie. Diese Energie finden die Aëroben in der Oxydation der Nahrungsstoffe, die Anaëroben aber in den von ihnen bewirkten Zersetzungen. Diese Zersetzungen — Hydratation und Reduktion — haben alle eine gemeinschaftliche Eigenschaft: sie verwandeln die latente Energie der Nahrungsstoffe in die aktive Energie, sie erzeugen Wärme; d. h., mittelst Gährungen, sowie mittelst Oxydationen, wird Energieproduktion erreicht. Nur ist die Quantität der Energie, welche bei der Gährung organischer Stoffe entwickelt wird, ausserordentlich klein im Vergleich zu der Quantität der Energie, die diese Stoffe entwickeln, indem sie oxydiren. So z. B. entwickelt bei Alkoholgährung ein Theil Glukose 71 Wärmeeinheiten (Kalorien), bei Milchsäuregährung entwickelt derselbe 37 Kalorien und beim Verbrennen im Kalorimeter 1335 Kalorien. Dieser Unterschied ist ganz klar, da die Produkte dieser zwei Gährungen — der Alkohol wie die Milchsäure — noch

unvollständig oxydirte Körper sind, die beim weiteren Verbrennen zu Kohlensäure eine grosse Quantität von Wärme entwickeln. Die geringe Quantität der Energie, welche bei Gährungen entwickelt wird, erklärt auch die Nothwendigkeit seitens der Gährungsfaktoren, grössere Mengen von Nahrungsstoffen zu zerlegen, um eine für ihre Lebensprocesse nothwendige Quantität von Energie zu bekommen. Ein wachsender Pflanzenkern verbraucht täglich $^1/_{50}$ seines Gewichtes, der Mensch oxydirt täglich eine Quantität von Nahrungsstoffen, die $^1/_{50}$ seines Gewichtes gleicht, Hund und Katze $^1/_{25}$ und die Taube $^1/_{11}$. Oxydirende Mikroben, wie z. B. Aspergillus niger, verbrauchen $^1/_{16}$ ihres Gewichtes. Fermentirende Mikroben verwandeln viel grössere Mengen: die Bierhefe das Dreifache ihres Gewichtes, Bacillus aceti das Hundertfache, Bacillus butyricus noch mehr. Auf diese Weise erklärt es sich, warum die Menge der Gährungsfaktoren den in Gährung gerathenden Massen nicht entspricht. Dadurch wird auch erklärt, warum ungeachtet aller praktischen Wichtigkeit der Gährungserscheinungen (geistige Getränke, Brod u. s. w.) ihre Erreger so lange unbekannt blieben (Duclaux)[1]. Die Gährung ist also nicht nur Leben ohne Luft, nicht nur Lebensenergie der anaëroben Wesen. — Oben sahen wir, dass der Bacillus aceticus einen der wirksamsten Gährungsfaktoren darstellt, obgleich er ein oxydirender Faktor ist. Und in der That verwandelt er Alkohol in die noch nicht vollständig oxydirte Essigsäure. Diese Oxydation entwickelt wenig Energie, was durch eine grosse Quantitä der zu verwandelnden Masse kompensirt wird. Die Gährungsmikroben charakterisiren sich also nicht durch das Leben ohne Luftzutritt, sondern durch die geringe Ausdehnung der Zerstörungsprocesse. —

Indem wir die Bakterien in Aëroben und Anaëroben theilen, dürfen wir nicht vergessen, dass die Grenzen zwischen diesen Klassen der Organismen keine absoluten sind. Viele Bakterien können mit und ohne Luft (fakultativ aërobe und anaërobe) leben, und die Zerlegung des organischen Stoffes durch die Bakterien setzt sich gewöhnlich aus nachfolgenden Oxydationen und Desoxydationen zusammen. Bekanntlich spielt auch im Thierleben die anaërobe Zersetzung eine wichtige Rolle; die Pflanzen oxydiren und zerlegen ebenfalls ihr Nahrungsmaterial. — Schliesslich finden ein und dieselben Processe in allen drei Reichen statt: Thier-, Pflanzen- und Bakterienreich. Bei den Bakterien sind sie aber am einfachsten und durchsichtigsten. —

---

1) Duclaux, Traité de Microbiologie. Tome I. 1898.

Man muss hinzufügen dass es Bakterien giebt, welche gleich den Pflanzen Kohlensäure zerlegen können.

Vor allem sind es diejenigen, welche Chlorophyll enthalten, wie z. B. die grünen Bakterien, oder analoge Pigmente, wie das Bakteriopurpurin der Purpurbakterien. Diese Bakterien benutzten zur Assimilirung ihrer Nahrung die Energie der Sonnenstrahlen.

Aber es giebt andere Bakterien, die ohne jedes assimilirende Pigment organischen Stoff auf Kosten der Kohlensäure erzeugen können. Es sind dies die nitrificirenden Bakterien, welche für die Reduktion der Kohlensäure die Energie benutzen, die durch Oxydation von Ammoniak in salpetrige Säure und Salpetersäure entwickelt wird. —

So sehen wir, dass in Bezug auf den Sauerstoff die Bakterien alle diejenigen Lebensvorgänge, die in dem Thier- und Pflanzenreich bekannt sind, zeigen und noch eigene Processe, die in den beiden Reichen unbekannt sind, hinzufügen. Die Mannigfaltigkeit der biologischen Processe bildet die charakteristische Eigenschaft der Bakterien. —

Wärme. Die Temperatur, bei welcher die Bakterien leben können, schwankt in weiten Grenzen. Es giebt Bakterien, die sich bei 70° und sogar 77° vermehren, und solche, die bei 0° wachsen. Wie entgehen nun diese Bakterien dem Absterben bei einer Temperatur, bei welcher Eiweiss koagulirt und Wasser gefriert? Wahrscheinlich spielen hier dieselben Bedingungen, die wir früher beim Studium der Sporen besprochen haben, eine Rolle. So kann z. B. in Folge der Anwesenheit von Salzen das Wasser innerhalb der Bakterien nicht gefrieren. Aber bisweilen fehlt in dieser Beziehung faktisches Material. —

Das gewöhnliche Leben der Bakterien schwankt innerhalb enger Grenzen — zwischen 15° und 40°. Für krankheitserregende Bakterien fällt das Temperatur-Optimum mit der Temperatur des Thierkörpers zusammen. Die Wirkung einer Temperatur, die sich von derjenigen entfernt, welche für die gegebene Bakterienart das Optimum bildet, führt zur schnellen Senescenz der Bakterien mit allen seinen verschiedenen Folgen, von denen wir schon gesprochen haben. —

Es bleibt uns noch übrig, die Bedeutung der Nahrung für das Leben der Bakterien zu betrachten. Aber diese Frage ist so komplicirt, dass wir ihr eine besondere Vorlesung widmen wollen, indem wir uns zunächst mit der chemischen Zusammensetzung der Bakterien vertraut machen wollen. —

Vierte Vorlesung.

Das Leben der Bakterien. Ihre Zusammensetzung.

Lebensäusserungen der Bakterien. Die zwei Grundprocesse. Bewegungen der Bakterien. Ihre Sensibilität. Oxytaxis. Die Untersuchungen von Engelmann, Beijerinck, Egunoff. Oxytaxismus der unbeweglichen Bakterien. Chemotaxis und Pfeiffer's Untersuchungen. Vorliebe der einzelnen Bakterienarten für gewisse Nährböden. Bakterienfallen. Grundgesetze der Psychophysik. Die Empfindungsschwelle. Weber's Gesetz. Das Gesetz des Optimums und das Gesetz der Aenderung der Stimmung. Die allgemeine Zweckmässigkeit der chemotaktischen Erscheinungen. Verschiedene Typen der Taxis. Die Abscheidung des Lichts, der Wärme und der dynamischen Energie seitens der Bakterien. Synthese der Bakterien. Wachsthum und Vermehrung der Bakterien. Zeitdauer dieser beiden Processe. Zusammenhang mit der reducirenden Theilung. Anpassungsvermögen der Bakterien. Die natürliche Auswahl. Das Streben zum Leben. Die Ubiquität der Bakterien. Ihre wichtige Rolle im Haushalt der Natur. — Zusammensetzung der Bakterien. Die Untersuchung von Nencki. Mykroproteïn. Anthraxproteïne. Die Abwesenheit des Schwefels. Buchner's Untersuchungen. Bakterienproteïne. Nukleoalbumine. Beschreibung derselben. Nukleoalbumine der Bakterien. Ruppel's Untersuchungen. Fette. Bakterien im destillirten Wasser. Cramer's Untersuchungen. Die verschiedene Zusammensetzung der Bakterien in Abhängigkeit vom Nährmedium. Die Nahrungsvorräthe der Bakterien. Leuconostoc mesenterioides.

Bevor wir zur Frage der Ernährung der Bakterien übergehen, wollen wir ihre Lebensäusserungen betrachten. Vom mechanischen Standpunkt ist das Leben eine Umwandlung der Energie. Alle Lebensprocesse können auf zwei Typen zurückgeführt werden: Entwicklung und Absorption der lebendigen Kraft. —

Wie wir schon erwähnt haben, wird die lebendige Kraft durch die von den Bakterien bewirkte Zerstörung und Oxydation der Nahrungsstoffe entwickelt. —

Eine der typischen Lebensäusserungen ist die Bewegung. Als Organ der Bewegung, d. h. als derjenige Apparat, in welchem die

durch Zerstörung der Nahrungsstoffe entwickelte chemische Energie in mechanische Arbeit umgesetzt wird, dienen das Bakterienprotoplasma und hauptsächlich die Geisseln, mit welchen wir schon bekannt sind. Die Bewegungen der Bakterien sind dadurch ausserordentlich interessant, dass an ihnen die Sensibilität der Bakterien sich äussert. In den Bakterien, wie in jedem Organismus rufen die verschiedenen Einflüsse der Aussenwelt Eindrücke hervor, welche unter Anderem in den Bewegungen, die wir beobachten können, reflectirt werden. — Diese Empfindlichkeit der Bakterien wurde zuerst durch das Studium ihres Verhaltens gegen Sauerstoff entdeckt. Viele beweglichen Bakterien haben ein solches Verlangen nach Sauerstoff, dass sie ihn aktiv aufsuchen und sich an den Orten seiner grössten Spannung anhäufen. Diese Empfindlichkeit der Bakterien gegen freien Sauerstoff kann so gross und das Streben nach ihm (die sogenannte Oxytaxis) so stark sein, dass man mittelst Bakterien, wie es Engelmann zeigte, die Anwesenheit solcher geringer Quantitäten von O_2, wie sie keine chemische Analyse zeigt, nachweisen kann. So empfindet das Bacterium photometricum den trillionsten Theil von einem Milligramm O_2 — eine Quantität, die nur wenig die hypothetischen Moleküle der Physiker übertrifft. — Wenn man das Bacterium photometricum in ein Medium, welches grüne Chlorophyllzellen enthält, bringt, so sind bei Abwesenheit von Sonnenstrahlen die Bakterien in dem ganzen Apparat planlos zerstreut. Bei Sonnenbeleuchtung aber beginnt das Chlorophyll CO_2 zu zerlegen und O_2 zu entwickeln, die Bakterien ihrerseits nähern sich den grünen Zellen und umgeben sie mit einem dichten Gürtel, indem sie den von den Zellen entwickelten Sauerstoff aufnehmen. Durch diese originelle „bakteriologische Methode“ hat Engelmann mehrere wichtige Fragen gelöst. So bewies er, dass nur die Chlorophyllkörnchen, nicht das ganze Protoplasma der grünen Pflanzen, O_2 entwickeln. Er zeigte, dass stets bei allen assimilirenden Pigmenten (Chromophyll) das Maximum der O_2-Entwickelung mit dem Maximum ihrer Lichtabsorption zusammenfällt. Mittelst derselben Methode berechnete Engelmann die verschiedenen Energiemengen in den verschiedenen Theilen des Sonnenspektrums. Auf diese Weise erscheinen die Bakterien als Mittel zur Aufklärung der Frage über die Zusammensetzung der Sonne. — Der Bedarf an O_2 ist in der Bakterienwelt sehr verbreitet. Es fragt sich nun, wie die unbeweglichen Bakterien, d. h. diejenigen, welche keine Kontraktilität des Protoplasmas besitzen,

diesen Bedarf befriedigen? Hierbei zeigt sich, dass auch bei unbeweglichen Bakterien der Bedarf an O_2 befriedigt werden kann, aber auf ganz andere Weise. Die lebendige Zersetzung der Nahrungsstoffe, besonders diejenige, welche ohne Luftzutritt vor sich geht, wird von CO_2-Entwickelung begleitet. Die Kohlensäure ist leichter, als das Nährmedium und steigt in Form von Gasbläschen an die Oberfläche. Diese CO_2-Entwickelung dient den Bakterien und vielen anderen Organismen als Mittel, auf die Oberfläche der gährenden Flüssigkeit, zur freien Luft zu gelangen und so den erwünschten O_2 zu bekommen. —

Auf diesem Streben der aëroben Bakterien zum Sauerstoff und dem entgegengesetzten Verhalten der Anaëroben beruht bei unbewegten Flüssigkeiten die Bildung von Bakterienanhäufungen in den verschiedenen Niveaus, auf welche sich diese oder jene Bakterienarten vertheilen. Diese Niveaus, welche vollkommen den Bakterienkolonien in festen Substraten entsprechen, sind zuerst von Beijerinck beschrieben und wurden nachher von Egunoff ausführlich studirt. Egunoff sieht in diesen Anhäufungen (Plättchen) das erste und niedrigste Beispiel der Organismen-Associationen und beschreibt ausführlich den Mechanismus ihrer Einrichtung, ihres Wachsthums und ihrer Vermehrung. —

Pfeffer zeigte, dass Bakterien und andere Mikroorganismen nicht nur gegen Sauerstoff, sondern auch gegen verschiedene andere chemische Produkte empfindlich sind. Er nannte Chemotaxis die in der Bewegung sich äussernde chemische Empfindlichkeit der Mikroben. Die Vorliebe verschiedener Bakterien für gewisse Substrate ist verschieden. So bevorzugen die Cholera- und Typhusbakterien den Kartoffelsaft. Darauf sind die Bakterienfallen begründet. Wenn man in eine Flüssigkeit, welche verschiedene Bakterien enthält, Kapillarröhrchen mit z. B. Kartoffelsaft eintaucht, so werden nur gewisse Bakterien von diesem Saft angezogen und in die Kapillarröhrchen hineingelangen. Neben den die Bakterien anziehenden Stoffen giebt es auch solche, die sie abstossen — negative Chemotaxis. Diese Sympathien und Antipathien der Bakterien sind im Allgemeinen vollkommen zweckmässig, d. h. sie sind zur Erhaltung ihres Lebens bestimmt. Man kann aber Kapillarröhrchen auch mit Lösungen, wie z. B. Pepton und Sublimatlösung, füllen, welche die Bakterien unaufhaltsam anziehen und ihren Tod bewirken. — Pfeffer zeigte, dass auf die Chemotaxis dieselben allgemeinen psycho-physischen Gesetze, welche beim Studium der menschlichen Sensibilität entdeckt wurden, angewandt werden können. —

Das erste ist das Gesetz der Empfindungsschwelle. Wie ein leichtes Flaumfederchen auf der Haut unserer Hand keine Empfindung hervorruft, so empfinden auch die Bakterien sehr geringe Quantitäten von chemischen Stoffen nicht. Die letzteren beginnen erst bei gewissen bestimmten Koncentrationen, welche die Schwelle ihrer Empfindung übersteigen, eine Wirkung auf sie auszuüben. Ferner ist auf die Empfindungen der Bakterien das Weber'sche Grundgesetz der Psychophysik anwendbar: die Empfindungen wachsen in arithmetischer Progression, wenn die Reize in geometrischer Progression zunehmen. Wenn z. B. die gegebenen Mikroben sich in reinem Wasser, welches keine Apfelsäure enthält, befinden, so wird das Kapillarröhrchen mit einer Lösung dieser Säure von $1/_{1000}$ pCt. schon die Mikroben anziehen. Wenn man aber die Mikroben in eine 0,0005 proc. Lösung der Apfelsäure bringt, so ist zum Anziehen derselben in das Kapillarröhrchen schon eine Lösung, welche 0,015 pCt. enthält, nöthig. Wenn das äussere Medium 0,05 pCt. enthält, so muss das Kapillarröhrchen $1^1/_2$ pCt. enthalten. — Mit anderen Worten, zum Anziehen der Mikroben muss das Kapillarröhrchen eine Koncentration von Apfelsäurelösung haben, die 30 mal stärker ist, als die die Mikroben umgebende Flüssigkeit. Daraus folgt, dass die Empfindlichkeit der Mikroben gegen einen Stoff sich ändert, wenn sie sich in einem Medium befinden, welches diesen Stoff schon enthält. —

Das folgende Gesetz ist das Gesetz des Optimums. Für alle chemotaktische Stoffe giebt es eine Koncentration, welche von den Bakterien am meisten geliebt wird. Beim Steigen dieser Koncentration über die Grenzen des Optimums hinaus wird die Anziehungskraft des betreffenden Stoffes schwächer und es wirkt schliesslich abstossend oder ruft, wie man sagt, eine negative Chemotaxis hervor.

Schliesslich ist, meiner Meinung nach, das wichtigste Gesetz des psychischen Lebens der Bakterien, welches alle vorgehenden umfasst und erklärt, das Gesetz der Aenderung der Stimmung. Unter dem Einfluss verschiedener Bedingungen sind die Bakterien fähig, ihre Stimmung, ihr Verhalten gegen chemotaktische Stoffe zu ändern: diejenigen, welche sie früher anzogen, werden für sie abstossend, und umgekehrt; die widerwärtigen fangen, wenn die Bakterien sich an sie gewöhnen, an, sie anzuziehen. — Gleich den chemischen üben auf die Bakterien eine Wirkung aus Licht-, mechanische, Wärme- und elektrische Reize, welche besondere Namen erhalten haben, wie Photo-

taxis, Barotaxis, Thermotaxis u. s. w.[1]). Auch gegen einander zeigen die Bakterien Neigung und Widerwillen und zwar kann man im Allgemeinen constatiren, dass nahe Nachbarschaft gegenseitige Antipathie hervorruft, welche in das entgegengesetzte Gefühl sich verwandelt, sobald die Bakterien von einander entfernt werden. —

Ausser den Bewegungen äussert sich das Bakterienleben auch in anderen Arten frei werdender Energie: in Licht, Wärme und chemischen Umwandlungen. —

Es giebt viele Arten von Bakterien, welche der Phosphorescenz, d. h. Lichtausstrahlung fähig sind. — Alle Bakterien entwickeln, indem sie das Nährmaterial zerstören und oxydiren, Wärme. In einigen Fällen ist diese Wärmebildung so bedeutend, dass dadurch die sogenannte Selbstentzündung von verschiedenen faulenden Stoffen, z. B. Selbstentzündung von Heu, bedingt wird. —

Die unbestritten wichtigste Lebensäusserung der Bakterien besteht in chemischen Umwandlungen. Die Lebensenergie, welche bei der Zersetzung der Nahrungssubstanz entwickelt wird, wird vor Allem auf die Assimilation der Bakterien verbraucht, auf die von ihnen vermittelte organische Synthese, auf den Aufbau ihres eigenen Körpers, auf ihr Wachsthum und ihre Vermehrung. —

Die Bakterien wachsen ausserordentlich schnell. Unter günstigen Bedingungen wächst ein junges Individuum aus, theilt sich wieder und giebt eine neue Generation in 20—40 Minuten. — Wenn man die Periode der Verdoppelung nur auf 35 Minuten schätzt, so würde auch dann ein Individuum binnen 12 Stunden 4 Millionen ergeben. Wenn jede Bakterie 10 μ lang ist, so würde ihre Generation nach 12 Stunden eine Ausdehnung von 40 m haben. Der Choleravibrio kann binnen 10 Stunden eine Milliarde von Vibrionen erzeugen. Daraus erkennt man die Intensität der schöpferischen Synthese bei den Bakterien und die Menge der für diese Synthese verbrauchten Energie. Diese Schnelligkeit ist aber auch in anderer Beziehung interessant. —

Wenn man sich der Reducirung der sich theilenden Bakterien, von welcher wir in der vorigen Vorlesung gesprochen haben, der Ungleichartigkeit der entstehenden Individuen, d. h. des Auseinandergehens ihrer Kennzeichen, erinnert, so wird das schnelle Anpassungsvermögen der Bakterien an alle möglichen Existenzbedingungen begreiflich. — Die eine oder die andere ausserordentlich schnell sich entwickelnde

---

1) Binet, Etudes de la psychologie expérimentale. 1887.

Eigenart einer Bakterie zeigt sich sofort als den veränderten Existenzbedingungen entsprechend und wird durch die natürliche Auswahl verstärkt. Ein Jahr im Leben der Bakterien ist einer halben Million von Jahren im Leben der Menschheit gleich. Es ist hiernach leicht begreiflich, dass durch die entsprechende Beobachtung der Entwicklungsvorgänge bei den Bakterien das Studium der Fragen über Transformismus und Entstehung der Arten erleichtert wird. — Allein die natürliche Auswahl kann keineswegs irgend welche Lebensänderungen erklären. Die Aenderungen haben reellere Ursachen, und die wichtigste von ihnen ist die aktive Anpassung, welche von dem jedem Lebewesen eigenen Streben der Erhaltung und Vermehrung des Individuums abhängt. —

Diese Schnelligkeit der Bakterienvermehrung und das leichte Anpassungsvermögen erklärt auch die Ubiquität der Bakterien. Wie Mephistopheles im „Faust" sagt:

Der Luft, dem Wasser, wie der Erden
Entwinden tausend Keime sich,
Im Trocknen, Feuchten, Warmen, Kalten!
Hätt' ich mir nicht die Flamme vorbehalten,
Ich hätte nichts Apart's für mich. —

Bakterien finden sich überall, und, abgesehen von sehr seltenen Ausnahmen, enthält sie nur derjenige Gegenstand nicht, in dem wir sie künstlich vernichten. Bei dieser allgemeinen Verbreitung spielen die Bakterien eine wichtige Rolle im Haushalt der Natur durch die Grösse jener chemischen Umwandlungen, die sie hervorbringen. — So kommen wir wieder zur Frage über die Ernährung der Bakterien, und da der Zweck ihrer Ernährung die organische Synthese, der Aufbau ihres eigenen Körpers ist, so müssen wir uns vor Allem mit der Zusammensetzung der Bakterien vertraut machen[1]).

Nencki stellte die ersten Analysen der Bakterien an. Zuerst untersuchte er die Zusammensetzung der Bakterien, die er in faulender Gelatine fand. Diese Bakterien, auf dem Filter aufgesammelt und gewaschen, enthielten 84 pCt. Eiweiss, 6 pCt. Fette, 5 pCt. organische Salze und 5 pCt. Cellulose. Mittelst $1/2$ proc. CuO-Lösung gelang es 90 pCt. Eiweiss zu lösen, allein der gelöste Stoff wurde weder durch Neutralisirung der Lösung, noch durch einen Ueberschuss an Mineralralsäure gefällt; er fiel aber durch Hinzusetzen einer geringen Quanti-

1) Neumeister, Lehrbuch der physiologischen Chemie. 2. Aufl. 1897.

tät von NaCl zur sauren Lösung aus. Die Elementaranalyse des Niederschlages ergab die für den Eiweissgehalt bekannten Zahlen und erwies die vollständige Abwesenheit von Schwefel. Nencki nannte den gefundenen Stoff Mikroproteïn.

Ferner untersuchte Nencki die Milzbrandbakterien und kam zu denselben Ergebnissen. Der Körper dieser Bakterien löste sich ebenfalls in bedeutendem Maasse in Alkali, aber der gelöste Stoff — das Anthraxproteïn — fiel bei Neutralisation aus. In Wasser, neutralen Salzen, Essig- und Mineralsäuren war er ganz unlöslich; er enthielt weder Phosphor noch Schwefel. Buchner und seine Mitarbeiter zeigten, dass man mittelst Nencki's Methode verschiedenen Bakterien Stoffe entziehen kann, welche dem Anthraxproteïn analog sind. Er nannte sie Bakterienproteïne, und wir werden uns später mit ihren giftigen Eigenschaften beschäftigen. Doch ist hierbei zu beachten, dass Nencki's Methode — Bearbeitung der Bakterien mit siedendem alkalischem Wasser — als eine viel zu grobe bezeichnet werden muss und die zu entziehenden Stoffe zerstören kann. Und in der That, als Buchner und Röhmer für die Entziehung reines Wasser anwandten, indem sie es bei hoher Temperatur auf die ausgetrockneten Bakterien einwirken liessen, zeigte ihr Extrakt die Anwesenheit eines anderen, durch Säuren nicht fällbaren Stoffes. Im Jahre 1892 zeigte ich, dass die Hauptmasse aus Nukleoalbuminen besteht, eine Anschauung, die jetzt allgemein als richtig anerkannt wird. — In der That nehmen die Kerne in den Bakterien eine so hervorragende Stellung ein, dass die Nukleoalbumine ihren Hauptbestandtheil bilden müssen. —

Die Nukleoalbumine, von Miescher entdeckt und von Kossel besonders untersucht, bilden den hervorragendsten Bestandtheil aller Zellkerne. So z. B. enthalten die Lymphocyten der Lymphdrüsen bis 80 pCt. des sogenannten Nukleogistons. Dieses letztere wird bei Bearbeitung mit Alkalien, die durch Säuren verdünnt sind, und sogar durch Kochen mit Wasser in zwei Körper zerlegt: Leuconukleïn, welches bis 5 pCt. Phosphor enthält und Histon — ein Eiweisskörper von ausgesprochen alkalischem Charakter. Leuconukleïn ist ein saurer Körper. Alkalischer Alkohol zerlegt ihn in Eiweiss und Nukleïnsäure, welche bis 10 pCt. Phosphor enthält. Die Nukleïnsäure schliesslich besteht aus Phosphorsäure, welche mit Xanthinbasen und mit der Kohlehydratgruppe vereinigt ist. Abgesehen von ihrer bestimmten Zusammensetzung charakterisiren sich die Nukleoalbumine noch durch ihre besonderen Reactionen, durch typisches Verhalten gegen Farb-

stoffe, durch ihre leichte Zerlegbarkeit und endlich durch die Eigenschaft, intravaskuläre Koagulation des Blutes hervorzurufen. Schon bei vielen Bakterien sind zur Zeit solche echte Nukleïne und Nukleoalbumine gefunden. So fand Ruppel[1]), dass die Tuberkelbacillen hauptsächlich aus der Verbindung einer besonderen Nukleïnsäure (Tuberkulinsäure) und einer organischen Base — Protamin (Tuberkulosamin) — bestehen. Das erste Protamin wurde von Miescher in den Spermatozoiden gefunden, und daraus ist die nahe Verwandtschaft der Bakterien ihrer Zusammensetzung nach mit diesen letzteren Bildungen ersichtlich. — Ausserdem enthalten die Bakterien Fette — und die Tuberkelbacillen sogar sehr viel — ca. 30 pCt. Ich sagte schon, dass Nencki keinen Schwefel in der Bakteriensubstanz fand. Demgemäss konnte C. Fraenkel Bakterien in einem Medium, welches gar keinen Schwefel enthielt, züchten. — Aber es fragt sich, in wie weit unsere üblichen analytischen Methoden auf jene winzigen Nahrungsquantitäten anwendbar sind, mit denen die Bakterien zufrieden sind. Es giebt Bakterien, welche sich reichlich im destillirten Wasser vermehren und dasselbe in eine halbfeste, gallertartige Masse verwandeln. Es ist klar, dass die Bakterien sich mit denjenigen Stoffen begnügen müssen, welche das Wasser aus der Luft absorbirt und von den Gefässwänden löst. —

Cramer fand, dass die Zusammensetzung der Bakterien von der Zusammensetzung des Nährmediums, in welchem sie leben, abhängig ist. Sie passen sich mit ihrer chemischen Zusammensetzung an ihr Medium an. Die Schwankungen der Zusammensetzung sind wahrscheinlich nicht der thatsächlichen Aenderung des Baues der lebenden Substanz, sondern verschiedenen Nahrungsvorräthen, welche von den Bakterien unter verschiedenen Bedingungen angehäuft sind, zuzuschreiben. Die Zusammensetzung jedes Organismus bilden, ausser der aktiven lebenden Substanz, noch jene grossen Mengen von vorräthigem Nahrungsmaterial, welche sich in seinem Körper ablagern. Diese Vorräthe von Fett, Glukose, Eiweiss fehlen nie, aber ihre relative Menge schwankt entsprechend der Ernährungsart. — Man muss annehmen, dass Cramer auf eben diese wechselnden Mengen an vorräthigem Material in seiner Arbeit, welche das Vorherrschen der stickstoffhaltigen oder stickstofffreien Stoffe in dem Bakterienkörper

---

1) Ruppel, Zur Chemie der Tuberkelbacillen. Hoppe-Seyler's Zeitschrift. Band 26, Heft 3—4.

als abhängig von dem Vorherrschen des Peptons oder Zuckers in der Kulturbouillon zeigt, Bezug nimmt. Als schöne Illustration hierzu kann die von Cienkowsky studirte Leuconostoc mesenterioides dienen. In Bouillon lebt diese Leuconostoc gewöhnlich in Form von Ketten, die kein sichtbares Protoplasma haben. In Zuckerlösungen, z. B. Rübensaft, bildet sie in Folge der reichlichen Entwickelung der Kapsel grosse gallertartige Massen. Diese Verdickung der Kapsel rührt von der Ablagerung eines besonderen, Dextron genannten Kohlehydrates im Protoplasma her. Beim Uebertragen der Leuconostoc in zuckerfreie Bouillon wird dieses Dextron verbraucht und nun wachsen gewöhnliche Ketten aus. —

Fünfte Vorlesung.

Die Ernährung der Bakterien.

Theilung der Ernährung in Analyse und Synthese. Assimilation des Kohlenstoffs. Drei Arten derselben bei den Bakterien. I. Zerlegung der Kohlensäure mittelst Pigmente. Formaldehyd und seine Rolle bei der Synthese der Zuckerarten. Weitere Synthese aus Zuckerarten. II. Nitrobakterien und die von ihnen bewirkte Synthese der kohlenstoffhaltigen Substanzen. III. Assimilation des organischen Kohlenstoffs. Zwei Typen der Kohlenstoffverbindungen: mit der fertigen Formaldehydgruppe und ohne dieselbe. Verschiedene Umwandlungen dieser Verbindungen. Schliesslich ist die Assimilation des Kohlenstoffs bei allen Bakterien und bei allen Lebewesen identisch. Assimilation des Stickstoffs. Verschiedene Arten derselben. Freier Stickstoff. Leguminöse Pflanzen und Rhizobium asparagin. Seine Rolle bei den Pflanzen. Analogie mit den Thieren. Ueber die Synthese der Eiweisskörper. Die Arbeiten von Schützenberger, Lilienfeld, Kossel. Assimilation der übrigen Elemente. Die Beschränktheit unserer Kenntnisse über den Nahrungsbedarf der Bakterien. Die Arbeiten von Pasteur, Mayer, Cohn, Nägeli. Neuere Arbeiten in dieser Richtung. Versuche des Verfassers. Bedeutung des Chlornatriums. Bedeutung der Bakterien in der Naturökonomie: Nitrobakterien und Rhizobium.

Die allgemeine Physiologie theilt alle Lebenserscheinungen in Processe des Lebens oder organisirende Synthese und in Processe des Todes oder organische Zerstörung (Claude Bernard). Ein lebendes Wesen desorganisirt sich, zerstört sich, indem es funktionirt, und wird durch die schöpferische Synthese regenerirt. Die funktionelle Zerstörung bezweckt die Entwickelung der lebendigen Kraft. Diese Kraft befindet sich in gebundenem Zustande in den Nahrungsstoffen, und die lebenden Zellen befreien sie, indem sie dieselben in den aktiven Zustand überführen. Bei den lebenden Wesen geschieht dieser Uebergang der Kraft aus dem Spannungszustand in die kinetische Energie auf drei allgemein verbreitete Processe: Hydratation, Gährung und Oxydation. —

Die auf diese verschiedene Weise entwickelte lebendige Kraft wird hauptsächlich auf die schöpferische Synthese verwendet. Die Lebensschaffung oder Assimilation, die eine neue Lebenssubstanz producirt, ist die am meisten charakteristische Eigenthümlichkeit des Lebens. Die Assimilation, welche den lebenden Stoff reproducirt, muss also alle ihn zusammensetzende Elemente umfassen. Dieser Elemente sind 10, und zwar: C, H, O, N, P, S, Fe, Ka, Ca und Mg. Am meisten interessant von ihnen und am besten studirt sind C und N, da von ihnen alle Komplikationen der organischen Chemie abhängig sind. —

Assimilation des Kohlenstoffs.

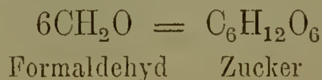
Wir haben schon erwähnt, dass die Kohlenstoffassimilation durch Bakterien auf drei verschiedene Weisen vermittelt werden kann. —

I. Bakterien, welche assimilirende Pigmente (Chlorophyll, Bakteriopurpurin u. s. w.) haben, assimiliren gleich den grünen Pflanzen Kohlensäure direkt. Die Kohlensäure wird, wie schon Boussingault zeigte, unter Entwickelung von freiem O_2 in Formaldehyd verwandelt:



$$CO_2 + H_2O = CH_2O + O_2.$$

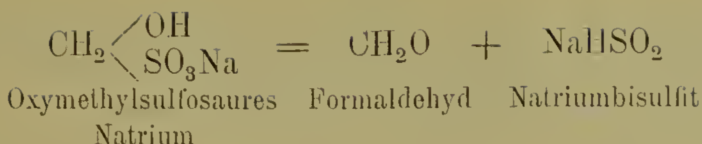
Der Aldehyd der Ameisensäure ist ein labiler Körper und besitzt, wie alle Aldehyde, in hohem Grade die Fähigkeit zur Polymerisation. Indem er sich kondensirt bildet er Zucker:



$$6CH_2O = C_6H_{12}O_6$$

Formaldehyd Zucker

Der Formaldehyd ist ein für alle lebenden Wesen ausserordentlich giftiger Stoff und man könnte daher an seiner Betheiligung bei der Kohlenstoffassimilation zweifeln. Aber diese Betheiligung wird durch folgende Thatsachen bewiesen. Erstens gelang es, abgesehen von Organismen, die Synthese der Kohlehydrate durchzuführen, indem man vom Formaldehyd ausging (Butlerou, Loew, E. Fischer). Ferner gelang es, die Anwesenheit von Formaldehydspuren in dem Gang der Chlorophyllassimilation nachzuweisen. Schliesslich fand man, dass Körper, welche ausser dem Formaldehyd keine andere Produkte bilden, doch zur Kohlenstoffassimilation dienen können. So beobachtete Bokorny, dass die Algen bei Ernährung mit oxymethylsulfosaurem Natrium Stärke produciren. Und dieser Körper kann nur in Formaldehyd und Natriumbisulfit zerlegt werden:



$$CH_2\langle^{OH}_{SO_3Na} = CH_2O + NaHSO_3$$

Oxymethylsulfosaures Natrium — Formaldehyd — Natriumbisulfit

Man muss hinzufügen, dass, wenn der sich bildende Formaldehyd sich sofort polymerisirt, er keine Zeit für toxische Wirkung haben kann. —

Hat sich nun Zucker gebildet, so stellt die weitere Synthese der komplicirten Kohlehydrate nichts Geheimnissvolles mehr dar, da dieselbe in den Laboratorien, ausserhalb des lebenden Organismus, gelang (E. Fischer). Auf Grund dieser Laboratoriumssynthese erscheinen verschiedene Kohlehydrate, wie Stärke, Dextrin, Saccharose (Rohrzucker), Lactose (Milchzucker), Maltose als Glucoside der Hexosen.

Hierzu gehören die Disaccharide von der allgemeinen Formel:



$$C_{12}H_{22}O_{11} = C_6H_{12}O_6 + C_6H_{12}O_6 - H_2O.$$

Das sind — Rohrzucker, welcher aus 1 Molekül Dextrose und 1 Molekül Laevulose gebildet wird, Milchzucker aus Galactose und Dextrose, und Maltose aus zwei Molekülen Dextrose. Ferner Polysaccharide von der allgemeinen Formel:

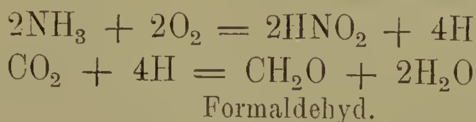


$$n(C_6H_{10}O_5)$$

Stärke, Glykogen, Dextrin, Cellulose u. s. w. —

II. Der zweite Typus der Kohlenstoffassimilation findet sich bei den Nitrobakterien. Diese Bakterien können ebenfalls Kohlenstoff aus Kohlensäure erzeugen, aber sie brauchen dazu keine assimilirenden Pigmente.

Wie wir schon erwähnt haben (S. 31) oxydiren diese Bakterien Ammoniak in salpetrige Säure. Loew's Meinung nach entwickelt sich bei diesem Process H in statu nascendi, welcher CO_2 desoxydirt:



$$2NH_3 + 2O_2 = 2HNO_2 + 4H$$
$$CO_2 + 4H = CH_2O + 2H_2O$$

Formaldehyd.

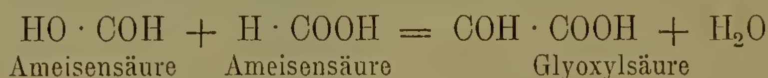
Daraus folgt, dass bei den Nitrobakterien der Formaldehyd die erste Stufe der Synthese bildet. —

III. Alle übrigen Bakterien können sich nur des Kohlenstoffs der organischen Verbindungen bedienen. Indem Nägeli die allgemeinen Eigenschaften derjenigen Verbindungen, welche als Material für Assimilation dienen können, studirte, fand er in allen die Gruppen CH_2 und CH. In allen seinen anderen Verbindungen (CO, CN u. s. w.)

kann der Kohlenstoff nicht assimilirt werden. Aus diesem Grunde ordnete Nägeli alle organische Verbindungen in folgender Reihe nach dem Grade ihres abnehmenden Kohlenstoffgehaltes:

1. Zucker.
2. Peptone.
3. Mannit, Glycerin, Leucin.
4. Weinsteinsäure, Citronensäure, Bernsteinsäure, Asparagin.
5. Essigsäure, Aethylalkohol.
6. Benzoesäure und Salicylsäure, Propylamin.
7. Methylamin und Phenol.

Loew hat diese Thatsachen richtig erklärt, indem er zeigte, dass auch hier der Formaldehyd die erste Stufe der Assimilation bildet und dass die Nährkraft der organischen Stoffe ab- und zunimmt, entsprechend der grösseren oder geringeren Leichtigkeit, mit welcher sie die CH_2O-Gruppe bilden. Mittelst oxymethylsulfosaurem Natrium bewies Loew, dass auch bei den Bakterien der Formaldehyd oder die CH_2O-Gruppe das erste und nothwendigste Glied bei der Kohlenstoffassimilation ist. Wie wir schon erwähnt haben, kann diese Verbindung sich nur in $CH_2O + NaHSO_3$ zerlegen. Dasselbe gilt auch für ähnliche Stoffe, wie Methylalkohol, Methylal, methylsulfosaures Natrium, Hexamethylamin. Die Ameisensäure kann ebenfalls zur Bakteriensynthese dienen. Nach Loew geschieht ihre Assimilation unter Bildung der Zwischenstufe der Glyoxylsäure.



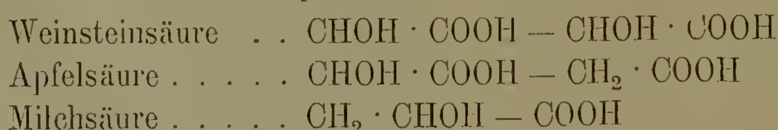
$$\underset{\text{Ameisensäure}}{HO \cdot COH} + \underset{\text{Ameisensäure}}{H \cdot COOH} = \underset{\text{Glyoxylsäure}}{COH \cdot COOH} + H_2O$$



$$\underset{\text{Glyoxylsäure}}{COH \cdot COOH} = \underset{\text{Formaldehyd}}{CHOH} + \underset{\text{Kohlensäure}}{CO_2}$$

Bei diesem Assimilationstypus also erscheint wieder der Formaldehyd als die erste Stufe der Kohlenstoffsynthese, und seine weiteren Umwandlungen sind in der ganzen organischen Welt dieselben.

Was nun das Vorhandensein des Formaldehyds in den verschiedenen organischen Verbindungen anbelangt, so muss man hier zwei Kategorien unterscheiden: die einen Stoffe enthalten schon in ihrer Zusammensetzung die CH_2O-Gruppe fertig, bei den anderen fehlt sie aber. Nehmen wir als Beispiel die Fettsäuren:

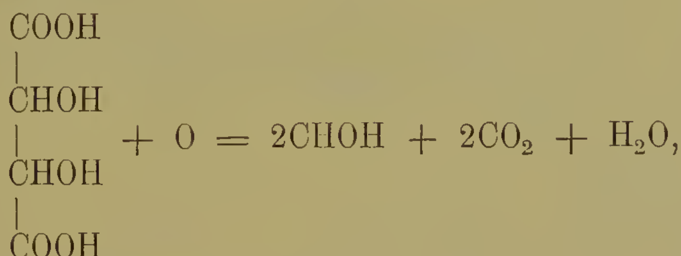


Weinsteinsäure . . $CHOH \cdot COOH - CHOH \cdot COOH$
Apfelsäure . . . . . $CHOH \cdot COOH - CH_2 \cdot COOH$
Milchsäure . . . . . $CH_2 \cdot CHOH - COOH$

sie alle enthalten CHOH. Andererseits enthalten die Bernsteinsäure $COOHCH_2 - CH_2 \cdot COOH$ und die Propionsäure keine CHOH-Gruppe.

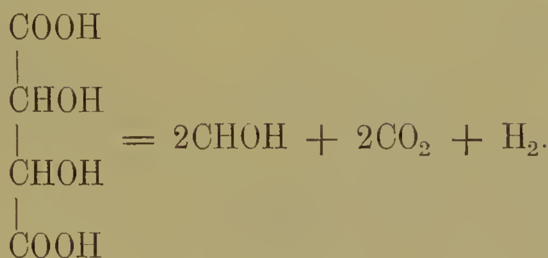
Indem die ersten drei Säuren bei einfacher Zerlegung Formaldehyd bilden, müssen die beiden letzteren, damit sie Formaldehyd bilden, der Oxydation unterworfen werden: $CH_2O + O = CHOH$.

Daraus folgt erstens, dass die Nahrungsstoffe der ersten Categorie für Ernährungszwecke geeigneter sind und zweitens, dass sie nicht nur von aëroben Wesen, wie die Nahrungsstoffe der zweiten Categorie, sondern auch von Anaëroben, die Gährung hervorrufen, assimilirt werden können. So kann z. B. Weinsteinsäure auf folgende Weise oxydirt werden:



$$\begin{array}{l} COOH \\ | \\ CHOH \\ | \\ CHOH \\ | \\ COOH \end{array} + O = 2CHOH + 2CO_2 + H_2O,$$

sie kann aber auch gähren:



$$\begin{array}{l} COOH \\ | \\ CHOH \\ | \\ CHOH \\ | \\ COOH \end{array} = 2CHOH + 2CO_2 + H_2.$$

Wir sehen also, dass die Ernährungseigenschaften und Gährungsfähigkeit verschiedener Körper die einfache Folge ihres chemischen Baues sind. Die Labilität der atomistischen Gruppirung ist die wirkliche Ursache der Zersetzungen, Bakterien aber erscheinen bloss als zufällige Ursachen, welche die Spannungskräfte, die in dem gährungsfähigen Molekül angehäuft sind, frei machen. Die Art der Zersetzung hängt ferner von der Fähigkeit der Nahrungsstoffe, Formaldehyd zu bilden, ab und zweitens, wie wir später sehen werden, von der Menge der latenten Energie, die aus diesen Stoffen freigemacht werden kann.

Aber jedenfalls überzeugen wir uns, dass die Kohlenstoffassimilation, insoweit dieselbe die Bildung der Kohlehydrate aus Formaldehyd angeht, bei allen identisch ist. Und da der erste Typus der Bakterien sich nach Art der Pflanzen und der letzte sich nach Art von Thieren ernährt, so können wir sagen, dass die Synthese der Kohlehydrate in der ganzen

organischen Welt dieselbe ist. Es ändert sich nur die Art der Formaldehydaufnahme: durch Zersetzung der Kohlensäure in einigen Fällen, durch Zersetzung complicirter organischer Verbindungen in anderen und schliesslich durch ihre Oxydation. Also auch hier sehen wir die Einheit des Lebens, ungeachtet seiner verschiedenen Aeusserungen. —

Assimilation des Stickstoffs.

Im Allgemeinen können die Bakterien den für die Bildung ihrer einfachen, eiweissartigen Substanzen nothwendigen Stickstoff aus seinen Verbindungen mit O und H beziehen. Am geeignetsten für ihre Ernährung ist die NH_2-Gruppe, weniger geeignet ist NH, noch weniger NO. Nägeli ordnete die Stickstoffverbindungen nach ihrem Nährwerth in folgende Reihe:

1. Peptone.
2. Syntonine und Fermente.
3. Leucine.
4. Weinsteinsaures Ammoniak; bernsteinsaures Ammoniak: Asparagin.
5. Essigsaures Ammoniak.
6. Acetamid; Methylamin; Aethylamin; Propylamin.
7. Carbamid, Oxamid.
8. Minerale Ammoniumsalze.
9. Salpetersaure Mineralsalze.

Neuere Untersuchungen haben aber gezeigt, dass einige Bakterien, welche zu der Art Rhizobium gehören, freien Stickstoff aus der Luft assimiliren können. —

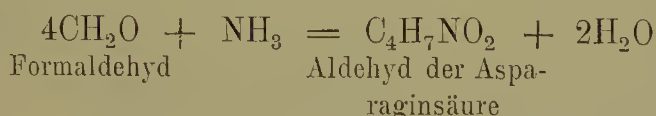
Die Agrikulturchemie stellte schon früher die interessante Thatsache fest, dass Pflanzen aus der Familie der Schmetterlingsblumen, wie Klee, Erbse, Wicke u. s. w., den Stickstoff dem Boden, in dem sie gepflanzt werden, nicht entziehen, sondern ihn mit diesem Element bereichern. Sie haben nämlich die Eigenschaft, für den Aufbau ihrer lebenden Substanz den Luftstickstoff zu benutzen, und hinterlassen nach der Ernte dem Boden ihre Wurzeln mit einem Theil des in denselben enthaltenen organischen Stickstoffs.

Diese Fixation und Organisirung des Atmosphärenstickstoffs bildet die Funktion besonderer Organe, nämlich der Knoten auf den Wurzeln der Schmetterlingsblumen. Diese Knoten bilden sich nur bei Reizen

der Pflanzengewebe durch besondere sich auf sie niederlassende Bakterien, sowie die Galläpfel unter dem Einfluss der Abscheidungen der in denselben befindlichen Raupen sich bilden. Diese Bakterien sind aber keine einfachen Parasiten der Pflanzen; sie gehen mit den letzteren ein wirkliches Zusammenleben — Symbiose — ein.

Indem die Bakterien sich mit dem Pflanzensaft ernähren und den Pflanzen den organischen Kohlenstoff entziehen, versehen sie ihre Wirthe mit gebundenem Stickstoff, da sie fähig sind, freien Stickstoff zu fixiren. Diese Bakterien gehören zu der Reihe Rhizobium, oder anders Bact. radicicola. Sogar in den Kulturen in Nährbouillon bewahren sie die Fähigkeit, Luftstickstoff zu assimiliren. Wir fügen noch hinzu, dass innerhalb der Knoten das Rhizobium verzweigte Involutionsformen annimmt, welche Bakterioiden heissen. Alle anderen Wesen können nur kombinirten Stickstoff assimiliren. —

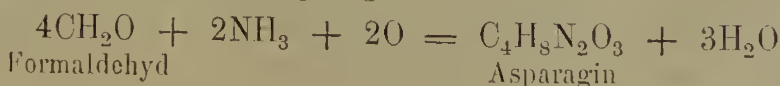
Es ist sehr wahrscheinlich, dass das erste Glied bei der Stickstoffassimilation und zugleich die erste Stufe bei der Synthese der Eiweisskörper das Asparagin oder der Aldehyd der Asparaginsäure, d. h. Amidobernsteinsäure, ist. Der letztere kann durch Einwirkung von Ammoniak auf Formaldehyd erhalten werden:



$$4CH_2O + NH_3 = C_4H_7NO_2 + 2H_2O$$

Formaldehyd — Aldehyd der Asparaginsäure

Durch seine Polymerisation und Verbindung mit H_2S und H könnte das Eiweissmolekül sich bilden. Folgende Thatsachen sprechen für eine derartige Bedeutung des Asparagins. Asparagin ist das gewöhnliche Zersetzungsprodukt der Eiweisskörper sowohl im Laboratorium, als auch im Pflanzenorganismus. Das Asparagin, d. h. das Monoamid der Asparaginsäure, spielt bei den Pflanzen dieselbe Rolle, wie der Harnstoff im Thierorganismus. Durch Oxydation der Eiweisskörper bilden sich nämlich Amidosäuren, welche zu Wasser, CO_2 und NH_3 verbrennen. Die beiden letzteren Körper bilden bei ihrer Verbindung kohlensaures Ammoniak, welches für den Thierorganismus sehr giftig ist. Um es unschädlich zu machen, bauen die Thiere daraus den unschädlichen Harnstoff. Die Pflanzen neutralisiren es ebenfalls mittelst eines synthetischen Processes, aber ihre Synthese schlägt einen anderen Weg ein. Der Ammoniak verbindet sich mit Formaldehyd und bildet Asparagin.



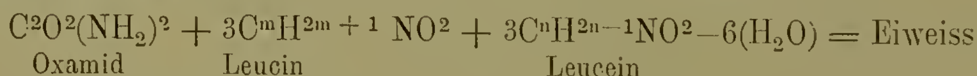
$$4CH_2O + 2NH_3 + 2O = C_4H_8N_2O_3 + 3H_2O$$

Formaldehyd — Asparagin

Das Asparagin bleibt in den Pflanzen als Reserve, bis es wiederum mittelst der Kohlehydrate zur Synthese neuer Eiweisskörper dient. —

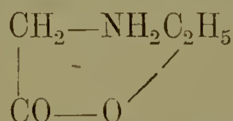
Die Pflanzenphysiologie besitzt nicht wenig Thatsachen, welche die Existenz einer solchen Synthese andeuten. Sogar bei den höheren Thieren, nämlich bei den pflanzenfressenden, kann das Asparagin bis zu einem gewissen Grade die Eiweisskörper ersetzen. Der organischen Chemie gelang die Synthese der Eiweisskörper bis jetzt nicht. Aber wir können nicht umhin, die folgenden neuen Untersuchungen in dieser Richtung zu erwähnen. —

Eine der wichtigsten stammt von Schützenberger. Er kam zu dem Schluss, dass das Eiweissmolekül sich aus der Verbindung des Oxamids oder Harnstoffs mit Leucinen und Leuceinen zusammen bildet.



$$\underset{\text{Oxamid}}{C^2O^2(NH_2)^2} + \underset{\text{Leucin}}{3C^mH^{2m+1}NO^2} + \underset{\text{Leucein}}{3C^nH^{2n-1}NO^2} - 6(H_2O) = \text{Eiweiss}$$

Und in der That fand er, dass ein Gemisch von Leucinen und Leuceinen mit 10pCt. Harnstoff beim Erwärmen auf 125° in Gegenwart von Phosphoranhydrit eine Substanz erzeugt, welche alle Eigenschaften der Peptone hat. So wird sie durch Tannin, Pikrinsäure, Sublimat, salpetersaures Quecksilber, Millon'sches Reagens, Jodkalium, Jodquecksilberkalium, Phosphormolybdänsäure und Phosphorwolframsäure, essigsaures und basisches Blei gefällt. Sie wird durch gelbes Blutlaugensalz und Essigsäure nicht gefällt. Sie zeigt die Biuret-Reaktion und den Geruch nach verbranntem Horn bei der trockenen Destillation. — Später hat L. Lilienfeld noch folgende Untersuchungen mitgetheilt. Der Aethyläther des Glykokolls:



$$\begin{array}{l} CH_2—NH_2C_2H_5 \\ \mid \qquad\quad / \\ CO—O \end{array}$$

polymerisirt sich leicht und bildet einen Stoff, welcher die Zusammensetzung des Dimonoamidoacetamids hat:

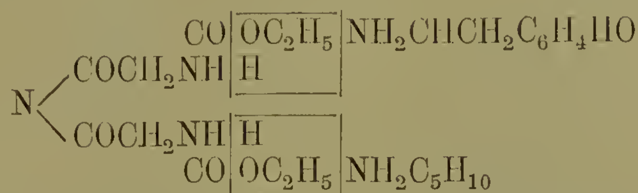


$$NH\begin{cases} COCH_2NH_2 \\ COCH_2NH_2. \end{cases}$$

Der letztere Körper kondensirt sich wieder und liefert ein Derivat, welches von dem Glutinpepton (aus Leim) nicht zu unterscheiden ist.

Wenn man den Glykokolläther mit den Aethern des Leucins und Tyrosins verbindet, so führt die Kondensation zu einem Produkt, welches alle Kennzeichen der natürlichen Peptone hat. Dieser Körper zeigt die Reaktion von Milon, Adamkiewicz, Liebermann, Petten-

kofer, die Xanthoproteïn- und die Biuretreaktion. Pepsinsalzsäure löst ihn auf. Lilienfeld schlägt für seine Substanz folgende Konstitutionsformel vor:



Die Condensation geschieht unter Abscheidung von zwei Molekülen Alkohol = C_2H_5OH. Bei Gegenwart von Formaldehyd führt dieselbe Reaktion zur Bildung eines Stoffes, welcher den nativen Eiweisskörpern ähnlich ist, beim Erwärmen koagulirt und als gelbes Salz mit Essigsäure gefällt wird. —

In derselben Richtung sind noch Arbeiten von Grimaux und Pickering geliefert, welche mittelst Amidosäuren verschiedene kolloide Körper mit den Eigenschaften der Eiweisskörper dargestellt haben. —

Vor kurzer Zeit wies nun Kossel darauf hin, dass der Eiweisskern sich wahrscheinlich nicht aus Amidosäuren, sondern aus Protaminen zusammensetzt. Die Protamine bestehen aus einer Verbindung einfacherer Körper, nämlich Hexonbasen. Von den letzteren sind drei bekannt: Arginin, Histidin und Lysatin. Bei ihrer Zersetzung bilden sie Harnstoff; sie wurden in den Zerfallsprodukten aller Eiweisskörper gefunden. Wir werden später noch darauf zu sprechen kommen, da sie eine Beziehung zu den Bakteriengiften haben. Jedenfalls ist es klar, dass man vorläufig über die Synthese der Eiweisskörper in den Organismen nur mehr oder weniger schwankende Hypothesen aufstellen kann. —

Bei der Assimilation des Wasserstoffs und Sauerstoffs brauchen wir nicht zu verweilen. Der Wasserstoff wird durch Wasser und durch die Gruppen CH_2 und NH_2, von denen wir schon gesprochen haben, geliefert. Auf die Bedeutung des O_2 in dem Leben der Bakterien wurde in den vorigen Vorlesungen hingewiesen. Alle anderen Elemente werden in der Form von Mineralsalzen, Phosphaten, Sulfaten, Carbonaten, Nitraten u. s. w. verwendet. — Man muss aber bemerken, dass unsere Kenntnisse über den Nahrungsbedarf der Mikroben sehr beschränkt sind. Die Ursache davon liegt in der zu wenig eingehenden, wissenschaftlichen Beschäftigung mit der Bakteriologie. Man fährt fort, Bakterien in ihrer Zusammensetzung nach unbekannten Nährlösungen zu züchten, während schon längst die Möglichkeit ihres

Lebens in einfachen Nährlösungen, deren Zusammensetzung den Experimentatoren vollständig bekannt, bewiesen ist. Pasteur schlug folgendes Medium vor:

Wasser	100
Zucker	10
Weinsteinsaures Ammoniak .	1
Hefenasche	1

Mayer, welcher gründliche Untersuchungen über die Mineralernährung der Hefe angestellt hat, ersetzte die Hefenasche durch entsprechende Salze, von denen phosphorsaures Kalium und Magnesium als nothwendig für das Leben sich erwiesen. Aus diesem Grunde hat Cohn folgende Flüssigkeit dargestellt:

Wasser	100
Weinsteinsaures Ammoniak .	1
Kaliumphosphat	0,5
Magnesiumsulfat	0,02
Calciumphosphat	0,05

Nägeli, dessen wichtige Arbeiten über die Ernährung der Mikroben wir schon mehrmals erwähnt haben, welcher aber die Reinkulturen noch nicht kannte und mit einem Gemisch von Bakterien arbeitete, benutzte folgende Flüssigkeiten:

I.		II.	
Wasser	100	Wasser	100
Weinsteins. Ammoniak	1	Pepton	1
K_2HPO_4	0,1	K_2HPO_4	0,2
$MgSO_4$	0,02	$MgSO_4$	0,04
$CaCl_2$	0,01	$CaCl_2$	0,02

III.

Wasser	100
Rohrzucker	3
Weinsteinsaures Ammoniak . .	1
K_2HPO_4	2,1
$MgSO_4$	0,04
$CaCl_2$	0,02

Aber diese Frage wurde bis vor Kurzem weniger beachtet, bis Uschinsky auf meine Veranlassung sie wieder studirte und folgende Flüssigkeit darstellte:

Wasser	100
Glycerin	50
Milchsaures Ammoniak . .	11
NaCl	5
K_2HPO_4	1
$MgSO_4$	0,2
$CaCl_2$	0,1

In dieser Flüssigkeit wuchsen und producirten ihre Toxine der Choleravibrio, der Tetanusbacillus und der Schweinrothlaufbacillus.

Gleich darauf haben Brieger und Cohn gezeigt, dass die Choleravibrionen in einer solchen Flüssigkeit ohne Magnesiumsulfat wachsen können. Kühne züchtete Tuberkelbacillen in einer ähnlich zusammengesetzten Flüssigkeit ohne Eiweisskörper. Proskauer und Beck haben Kühne's Flüssigkeit vereinfacht. Eine ihrer Zusammensetzungen lautet beispielsweise folgendermaassen:

Wasser	100
Glycerin	1,5
Magnesium	0,6
Ammoniumsulfat	0,2
Citronensaures Magnesium .	0,25
Kaliumphosphat	0,5

C. Fränkel hat folgende Lösung dargestellt:

Wasser	1000
NaCl	4
KH_2PO_4	2
Citronensaures Ammoniak .	6
Asparaginsaures Natrium .	4

Dieses Gemisch wird durch einen Tropfen Aetznatron neutralisirt. In dieser Flüssigkeit wachsen gut verschiedene saprophyte und pathogene Bakterien (Bac. prodigiosus, Bac. subtilis, Bac. mesentericus vulgatus, Bac. cyanogenes, Bac. acidi lactici, Proteus vulgaris, Bac. coli, Bac. pyocyaneus, Bac. Friedländer, Bac. mallei, alle Cholera- und choleraähnlichen Vibrionen). Fränkel's Flüssigkeit enthält weder Eiweisssubstanzen, noch Schwefel, noch Magnesia, noch Kalk. Später hat er die Lösung noch vereinfacht, indem er KH_2PO_4 durch Natriumsalz ersetzte. Auf solche Weise wuchsen die Bakterien in einer Flüssigkeit, welche keine Kaliumsalze enthielt. Choleravibrionen und Darmbacillen wachsen in noch einfacheren Lösungen. Ihre Entwickelung geschieht

sehr deutlich in einer Flüssigkeit, welche nur 4 pCt. asparaginsaures Natrium enthält. Das Hinzusetzen von Phosphaten vermehrt bedeutend ihre Nähreigenschaften. Eine Nährlösung, welche Asparagin, phosphorsaures und citronensaures Natrium enthält, ist zur Züchtung einer grossen Anzahl der verschiedensten Bakterienarten geeignet. — So kommen wir zu folgender endgültigen Lösung:

Wasser	1000
Asparagin	4
Citronensaures Ammoniak .	6
Phosphorsaures Natrium .	2
(Glycerin f. Tuberkelbacillen)	30

Diese Nährlösung, welche ausser C, N, H, N nur zwei Mineralelemente P und Na enthält, beweist die erstaunlich mässigen Bedürfnisse der Bakterien. —

Man darf nicht vergessen, dass auf diesem Wege noch weitere Vereinfachungen möglich sind. So behauptet Fermi auf Grund einer Reihe von Versuchen, dass der lebende Stoff der Bakterien aus stickstofffreien Substanzen zusammengesetzt ist. Er stützt sich hierbei sowohl auf die Möglichkeit, Bakterien mittelst Kohlehydraten allein, ohne Zusatz von stickstoffhaltigen Substanzen zu züchten, als auf die Abwesenheit des Stickstoffs in dem Bakterienkörper, was durch die Elementaranalyse bestätigt wird.

Einigermaassen beleuchten diese Frage meine nachfolgenden Versuche über die Choleravibrionen. Ich habe mir folgende Frage gestellt: Welche einfachste Lösung ist für das Leben der Vibrionen am wenigsten ungünstig? Die Bakterien wurden mittelst einer Pipette in die sterilisirte Lösung verschiedener Substanzen gebracht. Bei diesem Beschicken wurde natürlich zusammen mit den Bakterien eine geringe Menge von Nährlösung mitübertragen, welche übrigens für die Entwickelung der Bakterien ungenügend war. —

Merkwürdiger Weise zeigte sich, dass am günstigsten für das Leben der Bakterien gerade ein Stoff ist, welcher den Bestandtheil der lebenden Zellen nicht bildet, nämlich das Natrium. Chlornatrium in einer Quantität von 3 pCt. in destillirtem Wasser genügt zweifellos für die Vermehrung der Choleravibrionen. Auf der Oberfläche der Flüssigkeit, welche trübe wird, zeigt sich ein Häutchen, während die ganze Lösung eine deutlich gelbe Färbung annimmt. In dieser Lösung kann man nicht nur die Bildung von Pigment, sondern auch von Toxinen und mehreren anderen Stoffen nachweisen. Dass in diesem

Falle eben das Natrium die Hauptrolle spielt, ersieht man daraus, dass Chlornatrium durch Bromnatrium oder Natriumacetat ersetzt werden kann. Aber wie erklärt man diese merkwürdige Rolle des Natriums für das Leben der Bakterien, die dasselbe nicht enthalten? Die Erklärung ist schon in einer der vorigen Vorlesungen gegeben. Natrium ist kein prostetisches Nahrungselement, welches an dem Aufbau der lebenden Substanz theilnimmt. Es dient überhaupt nicht als Nahrung, aber es ist ein Gegengift, dessen Aufgabe darin besteht, destillirtes Wasser zu binden und seine bakteriolytische Wirkung, seinen auflösenden Einfluss auf Bakterien zu verhindern. Natrium kann diese Rolle in Folge seiner Ungiftigkeit für die lebenden Zellen, in die es nicht eindringt, spielen. — Was nun das echte plastische Nährmaterial anbelangt, so übertragen die Bakterien dasselbe zunächst mit sich aus dem früheren Nährmedium, sodann erhalten sie das Nährmaterial aus den Wänden der Gefässe, in denen sie gezüchtet werden, da diese Wände zweifellos in Wasser löslich sind und drittens beziehen sie es aus der Luft, welche CO_2 und NH_3 enthält. Man darf nicht vergessen, dass die Stoffmenge, welche für den Aufbau des Bakterienkörpers verwendet wird, sehr winzig sein muss und sogar ausserhalb unserer analytischen Methoden liegen kann. Eine erhebliche Vermehrung der Bakterien bilden eigentlich winzige Massen der lebenden Substanz. So können die Bakterien auch im destillirten Wasser leben und es giebt solche, die es in eine dichte Gallerte verwandeln. Aber die Gallerte enthält sehr wenig Bakteriensubstanz, diese Substanz besitzt einen äusserst geringen Procentsatz an Trockensubstanz und in diesem Rest zeigen einzelne Elemente so minimale Zahlen, dass sie der Analyse kaum zugänglich sind. —

Das Gesagte zeigt zur Genüge, mit welcher Vorsicht man die Behauptung aufstellen darf, als seien die Bakterien aus einem Stoff gebildet, welcher sich qualitativ, seiner Zusammensetzung nach, von dem Stoff aller übrigen Lebewesen unterscheidet. — Wenn Bakterien sich mit destillirtem Wasser ernähren können und wenn wir, indem wir für dieselben das einfachste Nährmedium aussuchen, auf ein Gegengift anstatt Nahrungsstoff stossen, was soll man dann über Versuche mit Bakterienkulturen in Lösungen sagen, welche weder Schwefel noch andere für das Leben aller übrigen Wesen nothwendige Elemente enthalten? Und in der That zeigen die vor Kurzem vorgenommenen Versuche mit absolut reinem (nach Raoult'scher Methode) destillirtem Wasser, dass auch hier die Bakterien keine Ausnahme von anderen

Organismen bilden. — Andererseits aber kann man die Thatsache nicht umgehen, dass bei den geringen Bedürfnissen der Bakterien alle unsere Nährlösungen viel zu concentrirt erscheinen und dass verschiedene von uns in dieselben gebrachte Stoffe hauptsächlich die Bedeutung nicht eines Nährmaterial, sondern eines Mittels zur Beseitigung derjenigen Giftstoffe haben, die wir selbst geschaffen haben. —

Verschiedene Bakterien leben in unseren Nährlösungen nur durch Zufall und Dank ihrem wunderbaren Anpassungsvermögen an die ungünstigsten Bedingungen. — Jedenfalls sind wir noch sehr weit entfernt von einem wirklichen Verständniss der besten Ernährungsbedingungen der Bakterien, ebenso wenig wissen wir von der Zusammensetzung der passendsten Nährlösungen für die Kultur derselben. —

Sehr interessant ist das Studium derjenigen Produkte, welche von Bakterien in den einfachen Minerallösungen, die keine Eiweisssubstanzen enthalten, erzeugt werden. Aber dieses Studium hat man erst vor kurzer Zeit begonnen. — Das Wenige, was wir darüber wissen, werde ich später vortragen. —

Aus dem Inhalt der heutigen Vorlesung konnten Sie schon die wichtige Bedeutung der Bakterien im Leben der Erde ersehen. — So erscheinen die nitrificirenden Bakterien als ein wichtiges Glied in dem Kreislauf des Stickstoffs. Während Thiere und alle Bakterien als Resultat ihrer Lebensthätigkeit Ammoniakverbindungen liefern, bedürfen die Pflanzen zu ihrer Ernährung der salpetersauren Salze. Und nun übernehmen die nitrificirenden Bakterien, die überall in dem Boden verbreitet sind, diese Umwandlung des Ammoniaks in Salpeter. Durch diese Bakterien eben ist die Fruchtbarkeit des Bodens bedingt. Bakterien von der Art Rhizobium vermehren die Quantität des Nährmaterials auf der Erde, weil sie den indifferenten Stickstoff aus der Luft binden, ihn in den Lebensprocess hineinziehen und hierdurch die Menge des organischen Stickstoffs vermehren. — Auf diese Weise geben sie dem an Stickstoff arm gewordenen Boden die Fruchtbarkeit zurück. —

Diese zwei Bakterienarten erscheinen daher als Freunde, als Gehilfen der Landwirthe. In Folgendem werden wir hauptsächlich mit Bakterien zu thun haben, die eine schädliche antisociale Bedeutung haben und gegen welche die Menschheit den heftigsten Kampf führt. —

Hier dagegen haben wir, wie gesagt, zwei befreundete Bakterienarten vor uns, welche die Quantität des Nährmaterials auf der Erde vermehren, indem sie das für das Pflanzenleben nothwendige Material

produciren. Die Versuche, diese Bakterien mittelst Düngung des Bodens zu verbreiten, erscheinen daher natürlich; doch haben diese Versuche bisher zu keinen greifbaren Resultaten geführt. Schliesslich muss man jedoch zugestehen, dass ungeachtet vieler Lücken in unserer Kenntniss von der Bakterienernährung, sie doch besser erforscht ist, als die Nahrungsbedürfnisse aller anderen Zellen; als bester Beweis dafür dient die Leichtigkeit, mit welcher wir Bakterienkulturen in künstlichen Nährlösungen züchten können. —

Literatur der fünften Vorlesung:

Drechsel, Der Abbau der Eiweissstoffe. du Bois-Reymond's Arch. 1894. — Duclaux, Mikrobiologie. 1883. — Derselbe, Traité de Microbiologie. Tome I. 1898. — Gautier, La chimie de la cellule vivante. — Gedoelst, Traité de Microbiologie. 1892. — Kossel, Ueber die Eiweissstoffe. Deutsche med. Wochenschrift, 1898, No. 37. — Lambling, Chimie physiologique. Frémy, Encyclopaedie chimique, Tome IX, 2 sect., 2 fasc. 1892. — Löw, Die chemische Energie der lebenden Zellen. 1899. — Richet, Dictionnaire de physiologie. Tome I. Albuminoides.

Sechste Vorlesung.

Gährungen.

Organische Zersetzung kommt in drei Arten vor. I. Hydratation. Vereinigung mit Wasser. Aehnliche Laboratoriumprocesse. Lösliche Fermente. II. Gährungen. Wanderung des Sauerstoffs. Die Alkoholgährung. Ausführliche Formel. Verschiedene Produkte. Bouquets. Hansen's Untersuchungen. Alkoholgährung ohne Hefe. Milchgährung. Verschiedene Arten der Milchgährung. Schleimgährung. Mannit und Gummi. Dextran. Glyscrobakterien. Fäulniss. Ihre Produkte: a) Gase, b) Fettsäuren, c) Amine, d) aromatische Produkte, e) Alkalien. Zersetzung des Eiweisses durch Baryt, Säuren, bei Verdauung, in Geweben, durch Oxydation. Das Studium der Fäulnissprodukte. Wasserstoff. Seine Wirkung in statu nascendi. Aktiver Sauerstoff. Ammoniak und komplicirte Ammoniake. Amide der Fettreihe. Carbamid. Tyrosin und seine Produkte. Parakresol und Phenol. Indol. Kombinirte Schwefelsäure. Synthese mit der Glykuronsäure und mit Glykokoll. Ptomaine. Theorie der Gährungen. Vergleichung mit Hydratation. Mechanismus der Gährungen. Fermente. III. Oxydation. Essiggährung. Essigbakterien und ihre verschiedenen Produkte. Mechanismus der Oxydationen.

In der vorigen Vorlesung haben wir die schöpferische Synthese der Bakterien kennen gelernt, die Assimilation der Nahrungsstoffe von denselben und die Umwandlung dieser Stoffe in Bestandtheile des Bakterienkörpers. —

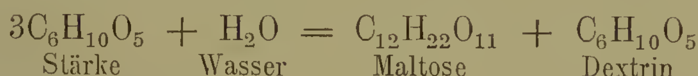
Jetzt wollen wir uns mit dem umgekehrten Process vertraut machen — mit der organischen Zersetzung, welche die in den Nahrungsstoffen latente, im Spannungszustande sich befindende Energie in lebende Kraft verwandelt. —

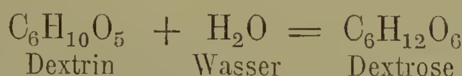
Ihrem chemischen Charakter nach können alle Processe der Entwicklung der lebendigen Kraft, alle Processe der organischen Zersetzung auf Hydratation, Gährung und Oxydation zurückgeführt werden. Wir werden der Reihe nach alle diese Reaktionen betrachten.

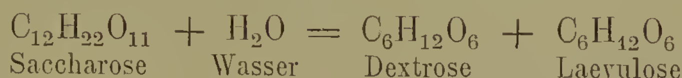
1. Hydratation oder Schmelzung. — Die Hydratation bildet die erste Stufe in der Zerstörung organischer Nahrungssubstanzen. Eiweisskörper, Kohlehydrate, Fette erleiden die erste Umwandlung durch die Verdauung, welche sie dialysirbar und in die lebende Zelle einzudringen fähig macht. —

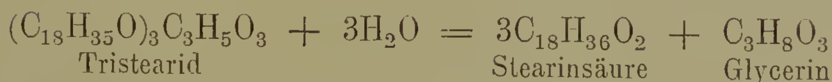
Bakterien sind im Stande alle diejenigen Stoffe aufzulösen, welche von Pflanzen und Thieren zerlegt werden. Sie verwandeln Rohrzucker in Traubenzucker und Laevulose; Stärke in Dextrin, Maltose und Dextrose; Cellulose in Traubenzucker. Die Eiweisskörper werden von Bakterien in Albumosen und Peptone verwandelt. Kaseïn gerinnt zu Quark, welcher nachher wieder zerschmilzt. Fette oxydiren sich; Glukoside zerspalten sich und aus ihnen bildet sich Traubenzucker. Die Hippursäure wird in Benzoesäure und Glykokoll gespalten, Harnstoff verwandelt sich in CO_2 und NH_3.

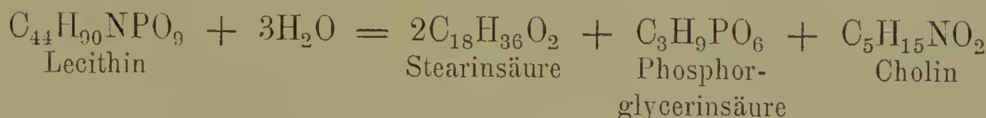
Alle diese Processe sind Hydratationen, d. h. sie geschehen durch das Hinzutreten von Wasser zu dem ursprünglichen Stoff, wie aus folgenden Formeln ersichtlich ist:

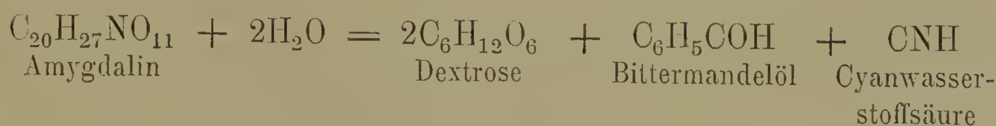






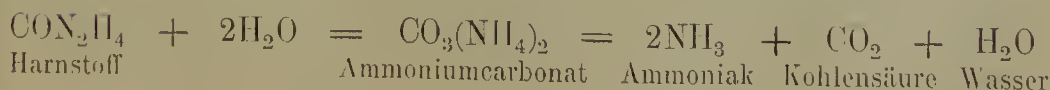












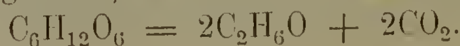
Für Eiweissubstanzen, deren Formel uns unbekannt ist, ist ebenfalls durch direkte Wägungen bewiesen, dass sie sich mit Wasser vereinigen und sich in Albumosen und Peptone verwandeln. —

Hier überall also besteht die chemische Reaktion in der Hydratation, bei welcher der komplicirte organische Stoff, indem er sich mit den Elementen des Wassers verbindet, in einfachere Bestandtheile zerfällt. Dieser Zerfall wird von Wärmebildung begleitet. Dieselbe Reaktion können wir im Laboratorium durch Einwirkung von Mineralsäuren bei hoher Temperatur reproduciren. Vor kurzer Zeit hat man bewiesen, dass eine ähnliche Zersetzung, wenigstens der Eiweisskörper und Gelatine, auch bei niedrigen Temperaturen (37°) durch Einwirkung von neutralen Salzen, NaCl, NaFl u. s. w., vermittelt wird. — In allen lebenden Organismen aber wird diese Hydratation durch besondere Stoffe bewirkt, welche Fermente oder Gährungssubstanzen heissen und deren Studium wir die nächste Vorlesung widmen werden.

II. Fermentative Zersetzung oder Gährung. — Die Gährung besteht in der Spaltung des Moleküls des gährenden Stoffes, eine Spaltung, welche durch intramolekuläre Wanderung des Sauerstoffs bedingt wird. Der Sauerstoff geht nämlich vom Wasserstoff zum Kohlenstoff über. Die Verbindung H—O löst sich und anstatt ihrer erscheint die neue Verbindung C—O. Da der Kohlenstoff die grösste Verwandtschaft zu Sauerstoff hat und bei der Entwickelung mit letzterem am meisten Wärme entwickelt, so ist klar, dass der Uebergang des Sauerstoffs vom Wasserstoff zum Kohlenstoff Wärme entwickeln wird. Allein die Energiemenge, welche durch Vereinigung des Sauerstoffs mit Kohlenstoff entwickelt wird, muss um diejenige Wärmemenge verringert werden, welche bei der Zersetzung der Verbindung des Wasserstoffs mit dem Sauerstoff absorbirt wird. — Daher ist die durch Gährung entwickelte Wärmemenge viel kleiner als diejenige, welche bei der Oxydation auf Kosten des freien Luftsauerstoffs gebildet wird. Jedenfalls aber kann man die Gährung als intramolekulare Oxydation bezeichnen. —

Wir werden die Gährungen ausführlicher studiren, indem wir sie nach den Stoffen, die gährungsfähig sind, ordnen. —

Kohlehydrate unterliegen zahlreichen und mannigfachen Gährungen. Die Alkoholgährung ist am besten und längsten bekannt. Durch viele Mikroben und hauptsächlich durch diejenigen, welche der zahlreichen Familie der Hefe angehören, wird Traubenzucker in Alkohol und Kohlensäure zerlegt:



$C_6H_{12}O_6 = 2C_2H_6O + 2CO_2$.

Diese Formel giebt nur einen allgemeinen Begriff von der Erscheinung. Sie deutet nur auf die Reaktion hin, welche zur Produktion der lebendigen Kraft in Beziehung steht. Diese lebendige Kraft aber ist nur ein Mittel, welches den Mikroben funktioniren und sich vermehren lässt. Deshalb kann man in der gährenden Flüssigkeit alle Stoffe finden, welche durch Mikrobenzerstörung und Synthesen hervorgebracht werden und das Resultat des ganzen Stoffwechsels der Organismen darstellen. — Als Beispiel seien die Stoffe angeführt, welche unter dem Einfluss von einigen Gramm elyptischer Hefe aus 1000 g Saccharose, die 1055 g Invertzucker liefern, gebildet werden:

Aethylalkohol	506,15
Propylalkohol	0,02
Isobuthylalkohol	0,015
Amylalkohol	0,51
Enanthyläther	0,02
Isobutylenglycoll	1,58
Glycerin	28,30
Essigsäure	2,05
Bernsteinsäure	4,52
Salpetrigsaure Verbindungen in der Flüssigkeit, Aldehyd-Spuren und andere unbestimmte . .	4,52
Kohlensäure	492,95
Im Ganzen	1036,11

Ausserdem wurden 15 g neuer Hefe gefunden (Gautier).

Einige dieser Produkte, wie Glycerin und Bernsteinsäure, begleiten immer die Alkoholgährung. Andere, wie z. B. Amylalkohol, verdanken wahrscheinlich ihre Bildung der Thätigkeit anderer Mikroben, die der Hefe beigemischt sind. Uebrigens ist einstweilen sehr wenig über die physiologische Bedeutung aller dieser Substanzen bekannt. Sie ändern sich in verschiedenen Kulturflüssigkeiten mit der Art der Hefe und verleihen der gährenden Flüssigkeit das eine oder das andere Bouquet, welches eine so grosse Rolle bei der Schätzung der Weine spielt. Die Alkoholgährung wird durch Hunderte verschiedener Hefen bewirkt. (Es sind ihrer mehr als 400 bekannt.) A. Hansen gebührt das Verdienst, die wichtigsten Hefearten differenzirt, diese Hefen in Reinkulturen, welche von einer Zelle abstammen, gezüchtet und die Thatsache bewiesen zu haben, dass die wichtigsten Krankheiten des Bieres

von den wilden Hefen herrühren, welche die von der Hauptart der Hefe bewirkte Gährung[1]) compliciren.

Ausser der Hefe kann die Alkoholgährung durch gewöhnliche Schimmelpilze hervorgebracht werden, wenn die letzteren — unter der Oberfläche — ohne Luftwasserstoff leben. Dieselbe Gährung entwickelt sich auch in den Zellen höherer Pflanzen. Früchte und Blätter, die der Anaërobiose unterworfen sind, produciren CO_2 und Alkohol auf Kosten ihres Zuckers. Viele Bakterien können ebenfalls die Alkoholgährung des Zuckers hervorrufen.

Bei den Bakterien sowohl, wie auch bei Thieren, ist aber eine andere Art der Zuckerzerlegung mehr verbreitet, das ist die Milchsäuregährung. Dextrose zerfällt in zwei Moleküle Milchsäure:



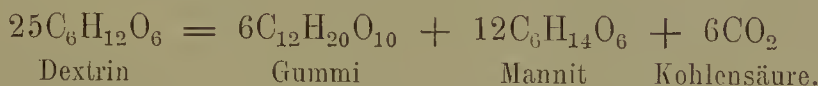
$$C_6H_{12}O_6 = 2C_3H_6O_3.$$

Diese Gährung wird von einer grossen Anzahl Bakterien vermittelt und vor Allem durch Bac. lacticus, welcher von Pasteur entdeckt ist. Milchsäure — $CH_3 \cdot \mathit{C}H(OH) \cdot COHO$ — enthält ein asymmetrisches Kohlenstoffatom. Sie kann daher in Form von zwei Isomeren erscheinen — zwei optisch-aktiven: rechten und linken und einer inaktiven, welche durch Vereinigung der beiden ersteren entsteht; die Bakteriengährung ruft nämlich die letzte inaktive Säure hervor und man nennt sie daher auch Gährungssäure zum Unterschied von der Rechtssäure oder Paramilchsäure, welche in den Thiermuskeln sich findet. Aber einen solchen radikalen Unterschied zwischen Bakteriengährung und Zerlegung im Thierorganismus giebt es in der That nicht. Schardinger fand die Bakterie, welche die bis dahin unbekannte Linksmilchsäure producirt. Nencki und Sieber fanden den anaëroben Mikrococcus, welcher, ebenso wie die Thiere, die Rechtssäure producirt. Andererseits beobachtete Lewkowitsch, dass der Schimmelpilz, Penicillium glaucum, welcher in der Lösung der inaktiven Säure lebt, die Linkssäure zerstört, während die Rechtssäure unzersetzt bleibt. — Francland und Macgregor fanden eine Bakterie, welche sich mit der Gährungsmilchsäure ernährt und die Paramilchsäure in Lösung lässt. Schliesslich haben Pardie und Walker mittelst Chininsalzes die Dissociation der Gährungssäure in Rechts- und Linkssäure bewirkt. Seitdem wurden viele Mikroben gefunden, welche Rechts- oder Linkssäure produciren. So erzeugt

1) Jorgensen, Die Mikroorganismen der Gährungsindustrie. 1892.

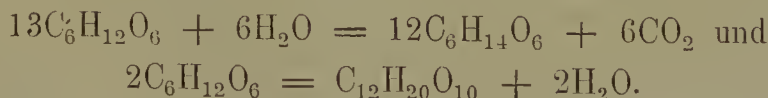
der Bac. typhi die gewöhnliche Linkssäure; das Bacterium coli bildet ebenfalls am häufigsten die Linkssäure. Verschiedene choleraähnliche Vibrionen bilden entweder die Rechtssäure, wie Koch's Vibrionen, oder mein Geflügelvibrio (v. Metschnikovi, nicht Metchnikoff), oder die entgegengesetzte. Eigentlich giebt es keinen unüberbrückbaren Gegensatz zwischen Thierorganismen und Bakterien in Bezug auf Milchsäuregährung. — Indem der Thiermuskel Zucker zerlegt, verbraucht er für seine Thätigkeit die Linkssäure und bedingt dadurch das Entstehen der Rechtssäure. Einige Mikroben thun dasselbe, andere dagegen verzehren die Rechtssäure, die Mehrzahl aber verzehrt parallel beide Säuren, indem die Flüssigkeit während der ganzen Zeit inaktiv bleibt.

Die Zuckerarten erleiden noch viele andere verschiedenartige Gährungen. Sehr interessant ist die Schleim- und die Dextran-Gährung. Wein, Bier, Milch können eine Aenderung erfahren, welche sie in eine schleimige Masse verwandelt. In dieser Masse befinden sich Gummi und Mannit. 100 Theile Zucker liefern ungefähr 51,09 Mannit und 45,5 Gummi; ausserdem entwickelt sich CO_2. Die Bildung dieser Stoffe aus Zucker ist allen denjenigen Gährungen, die wir bis jetzt studirt haben, unähnlich. Es ist keine Zersetzung, sondern im Gegentheil ein synthetischer Process, weil Mannit und Gummi weit complicirtere Stoffe als Zucker sind. Die Gährung geschieht folgender Formel gemäss:



$$\underset{\text{Dextrin}}{25C_6H_{12}O_6} = \underset{\text{Gummi}}{6C_{12}H_{20}O_{10}} + \underset{\text{Mannit}}{12C_6H_{14}O_6} + \underset{\text{Kohlensäure.}}{6CO_2}$$

Das Gummi dieser Gährung ist mehr dem Dextrin als dem Gummi arabicum ähnlich. Zahlreiche Mikroben können diese Gährung hervorrufen. Da das Verhältniss des gebildeten Gummi und Mannits sich ändern kann, so ist wohl möglich, dass die Bildung dieser Stoffe unabhängig von einander geschieht nach den Formeln:



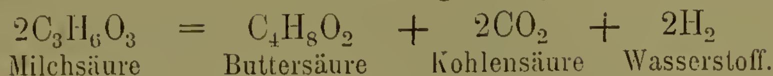
$$13C_6H_{12}O_6 + 6H_2O = 12C_6H_{14}O_6 + 6CO_2 \text{ und}$$
$$2C_6H_{12}O_6 = C_{12}H_{20}O_{10} + 2H_2O.$$

Sehr ähnlich der schleimigen und noch interessanter als diese ist die Gährung, welche in Zuckerfabriken beobachtet wird und welche den Sirup in eine gallertartige Masse verwandelt in Folge der Bildung einer Froschlaich ähnlichen Form. Diese Gährung wird von einem besonderen Mikrococcus — Leuconostoc mesenterioides —, von

welchem wir schon in der vorigen Vorlesung gesprochen haben, hervorgerufen. Der letztere entwickelt sich mit auffallender Schnelligkeit. Decrin citirt einen Fall, in dem binnen 12 Stunden 49 hl von frischem Sirup mit 10 pCt. Zucker, welche in einem Bottich enthalten waren, der noch Spuren von Schleim an den Wänden zeigte, sich vollständig in eine Gallerte verwandelten. — Aus 100 kg Zucker bilden sich 40—45 kg Bakterienmasse. — Leuconostoc ist von einer dicken Kapsel umgeben, und eben diese Kapsel bildet die durch Gährung hervorgebrachte schleimige Masse. Sie besteht aus einer Substanz, die Scheibler als Dextran bezeichnete und die viel Aehnlichkeit mit der Cellulose zeigt. Man kann aber darin auch stickstoffhaltige Körper finden, wie z. B. Betain oder Oxyneurin. Eine andere Bakterie der Zuckerfabriken — Bacterium pediculatum, welche ähnliche Zoogloeamassen bildet, ist von morphologischem Standpunkt sehr interessant. Diese Bakterie erzeugt im Vergleich zu ihrer Grösse kolossale gallertartige Massen, welche aber nicht gleichmässig, sondern nur auf einer Seite wachsen. Deshalb scheinen die Bakterien wie mit grossen gallertförmigen Füsschen versehen, die bei der Theilung der Bakterien sich verzweigen. Als Zwischenstufen von diesen Formen zu der gewöhnlichen Bakterienzoogloea sind noch die Glyscrobakterien zu erwähnen. Sie bilden in erheblicher Menge eine gallertartige Masse, welche als Ueberzug für sie dient und Glyscrin heisst. Der letztere Stoff unterscheidet sich von den früheren durch einen grösseren Stickstoffgehalt.

Es ist klar, dass wir es in allen diesen Fällen mit synthetischen Processen zu thun haben, mit der Assimilation des Kohlenstoffs, mit der Bildung und Ablagerung der Vorräthe innerhalb des Bakterienprotoplasmas. Wie die grünen Pflanzen Stärke, wie Muskeln, Leber und Hefezellen Glycogen ablagern, so bilden die erwähnten Mikroben Vorräthe von Gummi, Mannit u. s. w. In jeder Gährung darf man nicht nur einen Zerstörungsprocess, sondern den ganzen Lebensprocess der Mikroben mit all seinem komplicirten Stoffwechsel erblicken. — Die Schleimgährung ist auch dadurch interessant, dass sie uns die wirkliche Natur der Bakterienkapseln zeigt, welche nichts anderes sind, als ihr Protoplasma, das manchmal in Folge eines grossen Wassergehalts zerfliesst, in anderen Fällen aber eine mehr oder weniger feste Konsistenz annimmt je nach der Menge der stickstofffreien oder stickstoffhaltigen Substanzen, die in ihm abgelagert sind.

Die Milchsäure ist der Buttersäuregährung unterworfen:



$$2C_3H_6O_3 = C_4H_8O_2 + 2CO_2 + 2H_2$$

Milchsäure Buttersäure Kohlensäure Wasserstoff.

Verschiedene Zuckerarten können übrigens sich direkt in Buttersäure spalten:



$$C_6H_{12}O_6 = C_4H_8H_2 + 2CO_2 + H_2.$$

Pasteur fand, dass der Erreger dieser Gährung eine obligate anaërobe Bakterie ist. Prazmowsky beschrieb die Buttersäuregährung, welche von einer besonderen Bakterie — Clostridium butyricum — hervorgebracht wird, die sich durch aufgetriebene Glieder auszeichnet. van Tighem bezeichnete sie als Bact. amylobacter nach ihrer Fähigkeit, innerhalb ihres Körpers grosse Mengen eines Stoffes zu bilden, der durch Jod blau gefärbt wird. Bejerinck beschrieb ausführlich diese Gährung. Ihre Erreger hat Bejerinck mit dem Stammnamen Granulobacter bezeichnet, da sie Stärke enthalten. Andere allgemeinere Eigenschaften sind: Bildung von Endosporen, Häufigkeit von Clostridiumformen und Fähigkeit zur Anaërobiose. Alle diese nehmen mehr oder weniger aktiven Antheil an der Zerstörung der Cellulose und überhaupt der Pflanzenreste.

Die Buttersäuregährung bildet den Uebergang zu der wichtigsten aller Gährungen, der Gährung der Eiweissstoffe, welche als Fäulniss bezeichnet wird. In der Natur kommt Fäulniss unter Betheiligung zahlreicher Bakterienarten vor, sowohl aërober, als anaërober. Unter dem Einfluss dieser Bakterien werden die Eiweisskörper zuerst durch Hydratation in Albumosen und Peptone verwandelt, um nachher eine vollständige Zersetzung zu erleiden. Die ersten Stufen dieser Zersetzung sind dieselben, wie bei der Pankreas-Verdauung: Leucin, Tyrosin, Asparaginsäure, Tryptophan. Das Tyrosin kann später aromatische Oxysäuren und Phenole, sowie Stoffe aus der Indigogruppe, wie Indol, Skatol und Skatolcarbonsäure, bilden. — Andererseits bilden sich basische Körper oder organische Basen, welche wahrscheinlich aus Hexonbestandtheilen des Eiweisses entstehen. Organische Basen, durch Fäulniss entstanden und als Ptomaine bezeichnet, spielten früher eine wichtige Rolle in der Medicin, da ihnen der Hauptantheil an der Entstehung der Infektionskrankheiten zugeschrieben wurde. — Schliesslich erzeugt Fäulniss anorganische Gase, wie H_2S und NH_3. Wir können daher die Fäulniss der Eiweisssubstanzen durch folgendes Schema darstellen:

Eiweiss-Substanzen	Albumosen, Peptone	1. Amide	Leucin, Butylamin u. s. w.
		2. Fettsäuren	Essigsäure, Buttersäure u. s. w.
		3. Aromatisehe Stoffe	Tyrosin, Phenylessigsäure, Paraoxyphenylessigsäure, Phenylpropionsäure, Paraoxyphenylpropionsäure, Indol, Phenol, Skatol, Skatolcarbonsäure.
		4. Organisehe Basen	Methylamine, Trimethylamine, Aethylendiamine, Neurin, Cholin, Collidin u. s. w.
		5. Gase	CO_2, NH_3, H_2S.

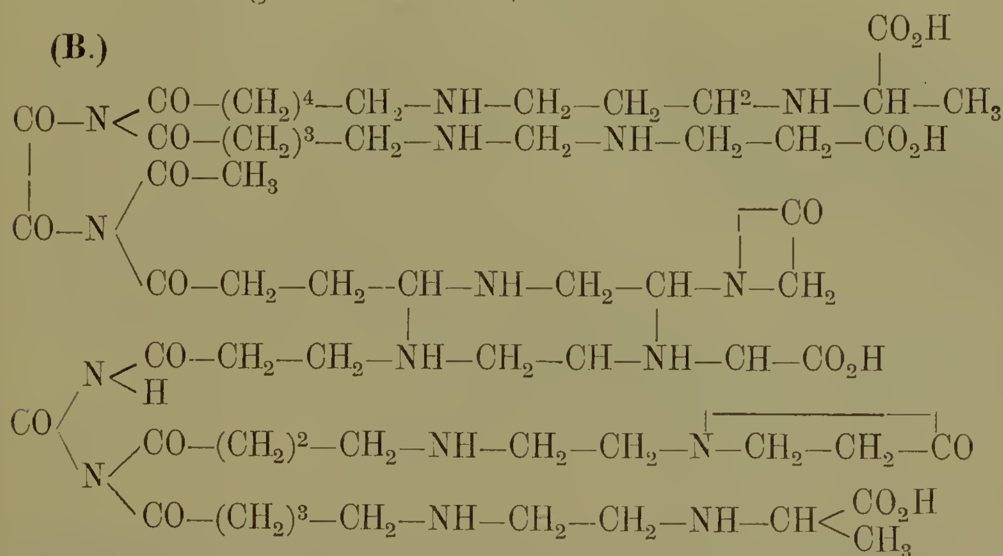
Um diese Desintegration der Eiweisssubstanzen, deren Analogie mit der Ernährung der Thiere augenseheinlieh ist, besser zu versiehen, müssen wir zu den sehon erwähnten klassischen Untersuchungen von Schützenberger und zu den sie ergänzenden Arbeiten Dreehsel's zurückkehren. Der erste dieser Gelehrten, fand, dass unter dem Einfluss von Aetzbaryt bei 100° und 200° die Eiweisskörper sich mit Wasser vereinigen und spalten, indem folgende Körper entstehen:

1. NH_2, CO_2 und Oxalsäure. Diese drei Körper werden in einer beständigen Proportion zu einander erhalten, die den Harnstoff $\left(CO<^{NH_2}_{NH_2}\right)$ und dem Oxamid $\left(\begin{matrix} CO-NH_2 \\ | \\ CO-NH_2 \end{matrix}\right)$ entspricht.

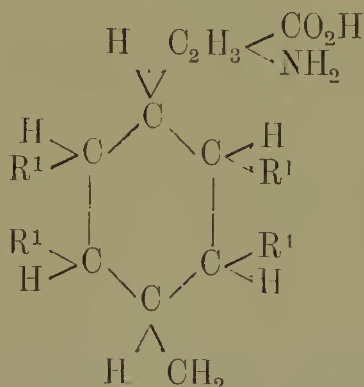
2. Amide. Unter denselben kommt stets das Tyrosin oder die Paraoxyphenylamidopropionsäure vor $= C_6H_4<^{OH}_{CH_2}$. CH(NH)COHO), die der aromatischen Reihe angehört. Andere Amide gehören zur Fettreihe und zwar Leuein oder Amidocapronsäure $C_6H_{13}NO_2$ und viele iheer Homologen von der $CnH_{2n+2}NO_2$. Ferner sind es Säuren $CnH_{2n-1}NO_2$, welche Sehützenberger als Leneeine bezeiehnet, ihre Hydrate $CnH_{2n}N_2O_5$ = Hydroproteinsäuren, ferner Proteinsäuren

$CnH_{2n-2}N_2O_5$ und schliesslich in geringer Menge zweibasische Säuren — Asparaginsäure $C_4H_7NO_4$ und ihre Homologen.

Auf Grund dieser Zersetzung lässt Schützenberger das Eiweissmolecül sich folgendermaassen aufbauen:



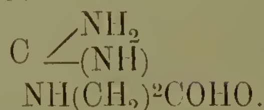
Die Formel (B), welche $C_{60}H_{100}O_{20}$ gleicht, wurde von Gautier, um die Entstehung des Tyrosins aus Eiweiss zu zeigen, folgendermaassen dargestellt. Wenn wir B—CH mit R^1 bezeichnen, so erhalten wir:



Diese Formel hat das Molekulargewicht 5791, was nahezu mit den empirisch gefundenen Zahlen von Diakonoff (5944) und Gautier (5800) übereinstimmt.

Die Einwirkung von Salzsäure auf Eiweisskörper beim Kochen liefert im Allgemeinen ähnliche Versuche. Es sind dies die Amide: Tyrosin, Leucin, Glutaminsäure, Diamidoessigsäure $[CH(NH_2)_2COHO]$ und Lysin oder Diamidocapronsäure $(C_6H_{14}N_2O_2)$. Aber ausserdem entstehen noch organische Basen — Hexonkörper — Lysatin, Arginin

und Hystidin. Lysatin — $C_6H_{13}N_3O_2$ ist ein Homolog des Kreatins — der Guanidinopropionsäure:



$$C \begin{matrix} NH_2 \\ (NH) \end{matrix}$$
$$NH(CH_2)^2COHO.$$

Dieselbe liefert, ebenso wie Kreatin, durch einfache Hydratation Harnstoff. Arginin wurde schon früher in den Pflanzen gefunden, besitzt die Formel $C_6H_{14}N_4O_2$ und liefert ebenfalls beim Kochen mit Barytwasser Harnstoff.

Hystidin hat die Formel $C_9H_9N_3O_2$ und bildet, nach Kossel, mit den beiden ersten Protamine oder einfache Eiweisskörper.

Auf Grund aller dieser Thatsachen stellt sich die Desassimilation der Eiweisskörper folgendermaassen dar:

1. Hydrolytische Spaltung bei der Verdauung.

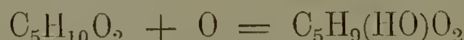
Eiweisssubstanzen
|
Albumosen, Peptone

Fettkörper	Basische Körper	Aromatische Stoffe	Anorganische Stoffe
a) Leucin, Asparaginsäure Glutaminsäure.	b) Lysatin, Hystidin, Arginin.	c) Tyrosin, Phenylalanin,	d) Ammoniak, e) Schwefelwasserstoff.

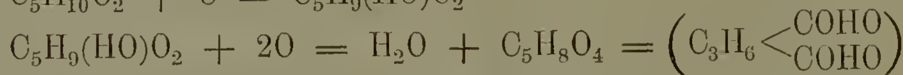
2. Hydrolytische Spaltung im Thierorganismus.
   b) liefert direct Harnstoff bei Hydratation.
3. Oxydationsprocesse.
   a) Amidosäuren verbrennen zu CO_2, NH_3 mit niederen Homologen. Leucin z. B. liefert CO_2, NH_3 und Valeriansäure. Letztere bildet eine Oxysäure, dann eine zweibasische Säure, welche in CO_2 und eine Fettsäure gespalten wird u. s. w., bis zur vollständigen Zersetzung in CO_2 und H_2O. Die Formel lautet:



$$C_6H_{13}NO_2 + 2O = NH_3 + CO_2 + C_5H_{10}O_2$$



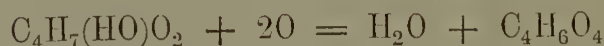
$$C_5H_{10}O_2 + O = C_5H_9(HO)O_2$$



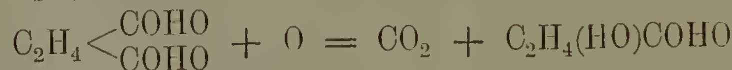
$$C_5H_9(HO)O_2 + 2O = H_2O + C_5H_8O_4 = \left(C_3H_6 < \begin{matrix} COHO \\ COHO \end{matrix}\right)$$



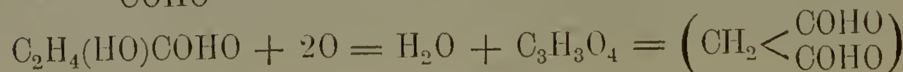
$$C_5H_8O_4 + O = CO_2 + C_4H_7(HO)O_2$$



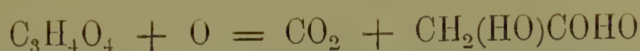
$$C_4H_7(HO)O_2 + 2O = H_2O + C_4H_6O_4$$



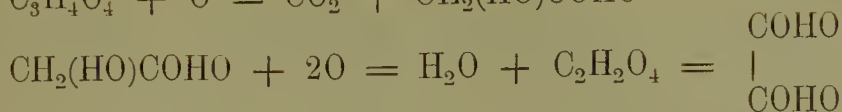
$$C_2H_4 < \begin{matrix} COHO \\ COHO \end{matrix} + O = CO_2 + C_2H_4(HO)COHO$$



$$C_2H_4(HO)COHO + 2O = H_2O + C_3H_3O_4 = \left(CH_2 < \begin{matrix} COHO \\ COHO \end{matrix}\right)$$



$$C_3H_4O_4 + O = CO_2 + CH_2(HO)COHO$$



$$CH_2(HO)COHO + 2O = H_2O + C_2H_2O_4 = \begin{matrix} COHO \\ | \\ COHO \end{matrix}$$



$$C_2H_2O_4 + O = H_2O + 2CO_2$$

b) Oxydationsproducte sind unbekannt. Das Verbrennen geschieht nach der Abscheidung von Harnstoff, wie bei Leucin.

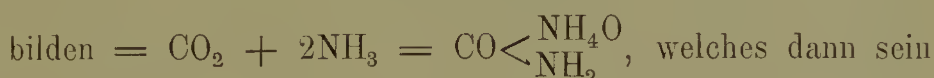
c) Seitenketten verbrennen wie Amide, indem sie sich in CO_2 und H_2O verwandeln. Der aromatische Kern verbrennt auch oder dient zur Synthese.

d) wird nicht oxydirt,

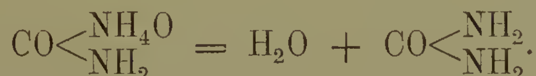
e) verbrennt zu Schwefelsäure.

4. Synthesen durch Oxydation und Reduktion.

a) CO_2 und NH_3 vereinigen sich, indem sie Ammoniumcarbonat



bilden $= CO_2 + 2NH_3 = CO<^{NH_4O}_{NH_2}$, welches dann sein Wasser verliert und sich in Harnstoff verwandelt:



$$CO<^{NH_4O}_{NH_2} = H_2O + CO<^{NH_2}_{NH_2}.$$

Nachdem wir nun die Producte der hydrolytischen Eiweisszersetzung kennen gelernt haben, können wir zum Studium der Fäulniss zurückkehren, indem wir die Fäulnissproducte nach den uns schon bekannten Gruppen ordnen.

Am einfachsten sind die Producte der letzten Gruppe, die Gase.

Bei der Fäulniss entwickeln sich ebenfalls CO_2, NH_3 und H_2S. Aber ausserdem entwickelt sich Wasserstoff und Kohlenwasserstoffe, wie z. B. Sumpfgas (CH_4); ferner kann sich auch freier Stickstoff entwickeln.

Die Wasserstoffentwickelung ist die wichtigste Eigenschaft der Fäulnissprocesse im Vergleich zu der Thierdesassimilation. Bei Einwirkung von Baryt auf Eiweiss constatirten Schützenberger und Gautier die Bildung von geringen Wasserstoffmengen. Wir haben schon gesehen, dass bei Buttersäuregährung eine Entwickelung von freiem Wasser stattfindet. Hierbei ist zu bemerken, dass die Bildung des H oder anderer ihn ersetzenden Produkte ein beständiges Attribut der anaëroben Gährungen ist. Dies ist erklärlich, da nach unserer Definition die Gährung im Uebergang des Sauerstoffs von Wasserstoff zu Kohlenstoff besteht. — Der auf diese Weise freigewordene Wasserstoff entwickelt sich in freiem Zustande oder verursacht verschiedene

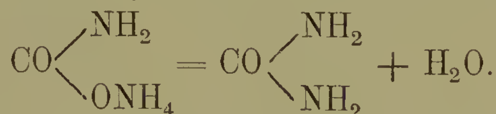
Reduktionen, wie z. B. Bildung von H_2S, CH_4, oder die Umwandlung der Aepfelsäure in Bernsteinsäure [CH_2CO_2H — $CH(HO)COHO$ in $\left[\begin{array}{l} CH_3COHO \\ | \\ CH_3 . COHO \end{array}\right]$, oder der Milchsäure in Propionsäure [$CH_3CH(OH)COHO$ in $CH_3 \cdot CH_2COHO$]. Im Allgemeinen gehören die von den Mikroben hervorgebrachten Reduktionen zu denjenigen, welche von Wasserstoff in statu nascendi bewirkt werden können. So können die in der faulenden Flüssigkeit sich befindenden Sulfate (z. B. $CaSO_4$) unter Entwickelung von Schwefelwasserstoff (H_2S) in Carbonate ($CaCO_3$) verwandelt werden, — aber niemals werden Phosphate reducirt und niemals die Bildung von Phosphorwasserstoff constatirt. Der Wasserstoff entwickelt sich in freiem Zustande nur bei anaëroben Gährungen, in Abwesenheit von Luftsauerstoff. — In Gegenwart von Sauerstoff dagegen verbindet sich Wasserstoff mit demselben, indem er Wasser bildet und den Sauerstoff aktivirt, welcher dadurch der energischsten Oxydationen fähig wird: $HH + O_2 = H_2O + O$.

Durch die Einwirkung von nascirendem Wasserstoff (HH) verwandelt sich der molekulare Sauerstoff (O_2) in atomistischen oder aktiven Sauerstoff (O), dem eben das Ozon (O_3) seine Oxydationsenergie verdankt. Diese Thatsache führte Hoppe-Seyler zu der Erklärung des Mechanismus der Oxydationsprocesse bei Thieren, sowie überhaupt der Verbrennungsprocesse durch Fäulniss in Gegenwart von Sauerstoff, welcher von Wasserstoff in statu nascendi aktivirt wird. Wir werden noch zu dieser Hypothese zurückkehren. — Ausser H_2S bildet sich bei Fäulniss noch ein schwefelhaltiges Gas, das Methylmercaptan CH_3SH. Man erhält es auch, wenn man Eiweiss durch Alkalien zerlegt.

Ausser Ammoniak entwickeln sich im Gaszustande noch komplicirte Ammoniake, in welchen der Wasserstoff durch einen organischen Rest ersetzt ist: $N{<}^{H}_{H}\,|\,H$ Ammoniak, $N{<}^{R}_{H}\,|\,H$ Alkylamin, $N{<}^{R}_{R}\,|\,H$ Dialkylamin, $N{<}^{R}_{R}\,|\,R$ Trialkalamin. Von allen diesen Stoffen wurden Aethylamin $\left(N{<}^{C_2H_5}_{H}\,|\,H\right)$ und Trimethylamin $\left(N{<}^{CH_3}_{CH_3}\,|\,CH_3\right)$, denen der

Hering seinen charakteristischen Geruch verdankt, zuerst entdeckt. Diese Körper gehören zu der wichtigen Gruppe alkalischer Fäulnissprodukte, die wir später besprechen werden. Um bei den Gasen zu bleiben, müssen wir noch die Entwickelung von freiem Stickstoff erwähnen. Derselbe kann entweder durch Reduction von Nitraten oder durch Einwirkung der Amine auf Ammoniumsalze gebildet werden. Die biologische Bedeutung der Gasentwickelung bei der Gährung haben wir schon als ein Mittel für die unbeweglichen Bakterien, auf die Oberfläche der Flüssigkeit, dem Sauerstoff zustrebend, zu gelangen, kennen gelernt.

Von den anderen Fäulnissprodukten spielen die Amide wegen ihrer Verbreitung eine wichtige Rolle. Das erste Glied der Amidosäuren der Fettreihe — das Amid der Ameisensäure oder Carbaminsäure $CH(NH_2)O_2$ existirt nicht in freiem Zustande, da sie sich sogleich in CO_2 und NH_3 zerlegt. $CO\begin{cases}NH_2\\OH\end{cases} = CO_2 + NH_3$. Ihr Ammoniumsalz spielt eine wichtige Rolle im Thierorganismus, da es die erste Stufe bei der Bildung des Harnstoffs oder Carbamids bildet:



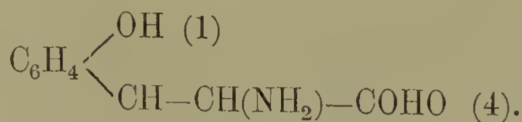
$$CO\begin{cases}NH_2\\ONH_4\end{cases} = CO\begin{cases}NH_2\\NH_2\end{cases} + H_2O.$$

Dieser Wasserentziehungsprocess geschieht hauptsächlich in der Leber.

Die Fäulniss erzeugt ebenfalls Amide der Oxalsäurereihe.

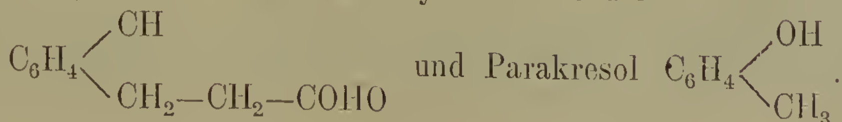
Hierzu gehören Asparaginsäure oder Amidobernsteinsäure, Glutamin oder Amidoglutarsäure. Die Asparaginsäure spielt eine wichtige Rolle in der allgemeinen Physiologie, da sie die erste Stufe der Eiweisssynthese bildet. Bei der Fäulniss entwickeln sich ebenfalls Fettsäuren, und zwar alle niederen Glieder bis zur Capronsäure. Auch Oxysäuren, wie Milchsäure, und zweibasische, wie Oxalsäure und Bernsteinsäure.

Die aromatischen Fäulnissprodukte bilden sich erstens aus Tyrosin, d. h. aus Paraoxyphenylpropionsäure:



$$C_6H_4\begin{cases}OH\ (1)\\CH{-}CH(NH_2){-}COHO\ (4).\end{cases}$$

Aus Tyrosin entstehen Parahydrocumarsäure

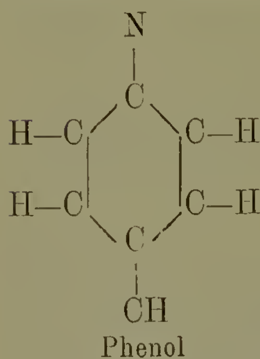


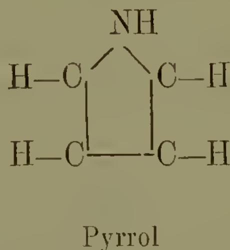
$C_6H_4\begin{cases}CH\\CH_2{-}CH_2{-}COHO\end{cases}$ und Parakresol $C_6H_4\begin{cases}OH\\CH_3\end{cases}$.

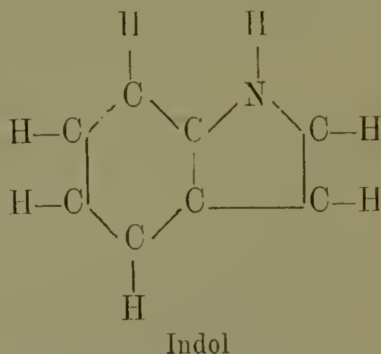
Andererseits verliert das Tyrosin Hydroxyl und bildet Phenylpropionsäure $C_6H_5—CH_2—CH_2—COH$ und Phenylessigsäure $C_6H_5—CH_2—COHO$.

Indem sich Parakresol oxydirt, verwandelt es sich in Phenol C_6H_5OH. Parakreosol und Phenol besitzen die allbekannte antiseptische Wirkung. Es ist interessant zu beobachten, dass Mikroben sich auf diese Weise tödtliche Gifte bereiten. Durch diese Giftigkeit des Phenols ist vielleicht die Thatsache bedingt, dass gewöhnlich bei Fäulniss die Zersetzung aromatischer Stoffe einen anderen Weg einschlägt. Es bilden sich nämlich Stoffe aus der Indigogruppe: Indol, Skatol und Skatolcarbonsäure.

Das Indol C_8H_7N oder $C_6H_4 \left\langle \begin{matrix} CH \\ NH \end{matrix} \right\rangle CH$ kann als Condensationsprodukt zweier cyklischen Gruppen — des Phenols und Pyrrols — angesehen werden.


Phenol


Pyrrol


Indol

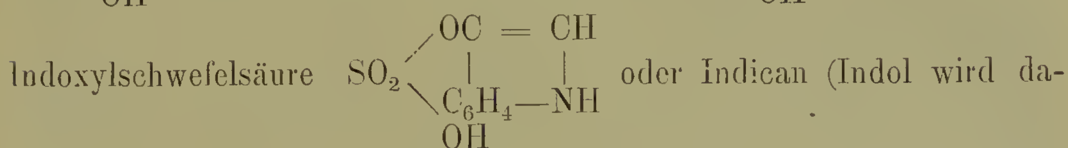
Skatol ist das Methylindol, und die Skatolcarbonsäure bildet sich aus Skatol durch Ersetzung des Wasserstoffs durch die Carboxylgruppe COHH. Das Indol bildet die Ursache der rothen Färbung, welche die Cholerakultur (ebenso wie mein Geflügelvibrio) bei Einwirkung von Salzsäure giebt. Die Cholerakultur enthält Indol und Salze der salpetrigen Säure, welche, durch Salzsäure in Freiheit gesetzt, mit Indol das Nitrosoindolol $C_6H_5 \left\langle \begin{matrix} CH \\ N(NO) \end{matrix} \right\rangle CH$ bildet, — und das ist eben der Cholerafarbstoff.

Alle diese durch das Leben der Bakterien erzeugten aromatischen Stoffe sind für die Thierphysiologie von grossem Interesse, da ihre Bestimmung als Maass des Intensitätsgrades der in den Därmen vor sich gehenden Fäulnissprocesse dienen kann. Mikroben dringen in die Därme einige Stunden nach der Geburt des Thieres hinein. Sie sind für das Thierleben und für die normale Nahrungsverdauung

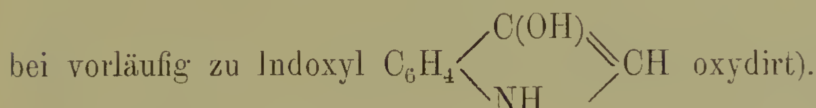
nicht unumgänglich nothwendig, im Gegentheil, sie sind giftig, da sie giftige Produkte erzeugen. Unter allen diesen Produkten, die von den Därmen aufgesaugt werden, unterscheiden sich die aromatischen Stoffe durch ihre grosse Stabilität. Der Thierorganismus zerstört sie nicht, formt sie aber ganz besonders um. Vor allem conjugirt er sie mit Schwefelsäure zu Sulfosäuren. Das sind die Phenylschwefelsäure



$SO_2\langle^{OC_6H_5}_{OH}$, die Parakresolschwefelsäure $SO_2\langle^{OC_6H_4CH_3}_{OH}$ und die



Indoxylschwefelsäure SO_2 (OC = CH | | C_6H_4—NH, OH) oder Indican (Indol wird da-



bei vorläufig zu Indoxyl $C_6H_4\langle^{C(OH)}_{NH}\rangle CH$ oxydirt).

Diese Synthese kann den Zweck haben, die starken Gifte wie Phenol und Kresol ungiftig zu machen. Die an Schwefel gebundenen Säuren sind ungiftig. Jedenfalls werden sie durch den Harnstoff ausgeschieden, und die Bestimmung ihrer Menge im Harnstoff kann als Maass der Gährungsprocesse in den Därmen dienen. Man darf indess nicht vergessen, dass dem thierischen Organismus auch andere Stoffe zur Fixirung von aromatischen Verbindungen zur Verfügung stehen, nämlich die Glucoronsäure und das Glycokoll. Der Ueberschuss an Phenol erscheint im Harnstoff mir Glucoronsäure conjugirt, und die aromatischen Säuren verbinden sich mit Glycokoll (so liefert die Benzoesäure die Hippursäure).

Es bleibt noch übrig, die alkalischen Fäulnissprodukte — Ptomaine — kennen zu lernen, wir wollen indess dieselben im dem Kapitel über Bakteriengifte, mit denen sie eng verbunden sind, abhandeln.

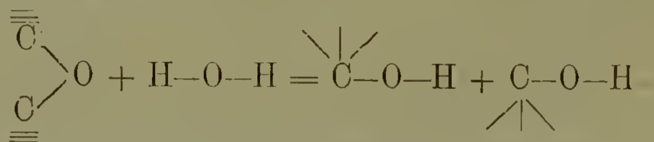
Was nun die Theorie der Gährungen anbelangt, so wurde die erste, wie wir schon wissen, von Pasteur aufgestellt, welcher die Gährung für Leben ohne Luft hielt. Hoppe-Seyler[1]) gelang es, eine allgemeine chemische Charakteristik der Gährungen in der intramolecularen Wanderung des Sauerstoffs zu finden. Er zeigte, dass bei der Gährung die H—O-Gruppirung sich in C—O verwandelt. Zugleich mit der Oxydation der einen Hälfte des Moleküls erfolgt die

1) Hoppe-Seyler, Allgemeine Biologie. 1877. — Mayer, Die Gährungschemie. 4. Aufl. 1895.

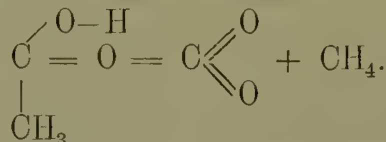
Desoxydation, die Reduction der anderen. In den Gährungsprodukten erscheinen daher CO_2 einerseits und H als Sumpfgas (CH_4) andererseits.

Der mechanische Standpunkt erklärt diese Erscheinungen, indem er zeigt, doss die Verbindung C—O viel mehr Wärme entwickelt, als bei der Dissociation H—O absorbirt wird. Die Gährung erzeugt also auf Kosten der gährenden Stoffe lebendige Kraft. Diese Energiemenge ist aber verhältnissmässig klein, da die Gährung ausser oxydirten Stoffen, wie CO_2, noch Stoffe erzeugt, die viel potenzielle Energie enthalten, wie z. B. Wasserstoff.

Die Gährungszersetzung unterscheidet sich also von der Hydratation dadurch, dass bei der ersteren neue Verbindungen von C—O erzeugt werden, während bei der Hydratation die Zahl der C—O- und H—O-Gruppen unverändert bleibt. Wenn z. B. die Glucoside unter dem Einfluss von Emulsinferment zerfallen, so erfolgt dieser Process nach der Formel:



Vor der Reaktion haben wir zwei C—O-Gruppen und zwei H—O-Gruppen. Nach der Reaktion haben wir ebenfalls 2 C—O und 2 H—O. Die Essiggährung liefert dagegen:



Statt einer O—H-Gruppe erhalten wir eine überflüssige C—O-Gruppe. Vor der Reaktion waren drei Kohlenstoffaffinitäten mit Sauerstoff verbunden, nach derselben — vier. —

Dieser Standpunkt, welcher auf die durch Reaktionen erzeugte Wärmemenge Rücksicht nimmt, erklärt die Mehrzahl der Gährungsprocesse zur Genüge. Ausser dieser Fähigkeit, bei intramolecularer Oxydation Wärme zu bilden, müssen die gährenden Stoffe, wie wir aus der vorigen Vorlesung wissen, die Bedingung des Aufbaues in der Weise befriedigen, dass sie beim Zerfall die für die Assimilation nothwendige Formaldehydgruppe bilden. Nun fragt es sich, durch welchen Mechanismus werden Gährungen vermittelt? Auf welche Weise bewirken die lebenden Zellen die intramoleculare Oxydation und die Spaltung der gährenden Stoffe? Die moderne Wissenschaft lässt

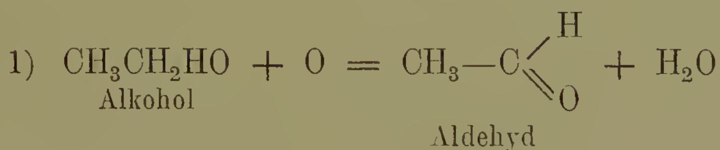
keinen Zweifel darüber, dass sowohl diese Reaktionen, als auch die Hydratationen von speciell dazu geeigneten Stoffen — Fermenten oder Gährungssubstanzen — bewirkt werden.

Bevor wir jedoch die Fermente besprechen, müssen wir die dritte wichtige Art der lebendigen Zersetzung — die Oxydation kennen lernen. Von allen Processen der Lebensdesassimilation ist die Verbrennung durch Luftsauerstoff am energischsten, weil sie, indem sie vollständig oxydirte Produkte bis CO_4 und H_2O liefert, die grösste Wärmemenge erzeugt. So gestaltet sich wenigstens dieser Process bei den Thieren; man glaubte sogar früher, dass er ausschliesslich bei den Thieren vorkomme. Jetzt wissen wir aber, dass in allen Organismen dieselben Lebensprocesse stattfinden, indem sie sich nur durch ihre Intensität unterscheiden. Von den Bakterienoxydationen ist die sogenannte Essiggährung am besten bekannt. Sie besteht in der Bildung von Essigsäure auf Kosten des Alkohols:

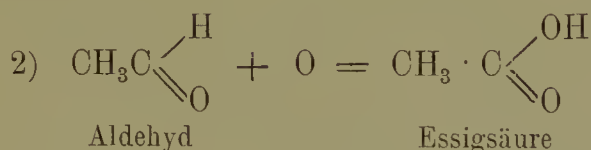


$$CH_3—CH_2—HO + O_2 = CH_3 \cdot COHO + H_2O.$$

Man kann annehmen, dass diese Reaktion in zwei Phasen verläuft:



$$1)\ \underset{\text{Alkohol}}{CH_3CH_2HO} + O = \underset{\text{Aldehyd}}{CH_3—C\begin{matrix}/H \\ \diagdown O\end{matrix}} + H_2O$$



$$2)\ \underset{\text{Aldehyd}}{CH_3C\begin{matrix}/H \\ \diagdown O\end{matrix}} + O = \underset{\text{Essigsäure}}{CH_3 \cdot C\begin{matrix}/OH \\ \diagdown O\end{matrix}}$$

In der That kann man im Essig während seiner Fabrikation Spuren von Aldehyd nachweisen. Die Aldehydmenge nimmt zu, wenn die Luftzufuhr ungenügend ist. —

Diese Gährung wird durch die Essigbakterie (Mycoderma aceti) verursacht. Dieselbe Bakterie kann Propylalkohol in Propionsäure und Glukose in Glukonsäure verwandeln. Sie kann auch die Oxydation der Essigsäure zu Ende führen, indem sie dieselbe zu CO_2 und H_2O verbrennt. Aus Mannit bildet sie Laevulose. Die Essigbakterie ist durch die Schnelligkeit ihrer Vermehrung ausgezeichnet. Binnen 24 Stunden kann sie eine Oberfläche von einem Quadratmeter bedecken. —

Soeben sahen wir, dass die Essigbakterie nicht nur Essigsäure allein erzeugt; hierbei ist zu bemerken, dass auch viele andere Bakterien grössere oder kleinere Mengen von Essigsäure unter den Produkten ihres Stoffwechsels erzeugen. Es giebt keine absolute Speci-

fität weder für die Ernährung der gegebenen Mikroben, noch für gährende Stoffe, noch für Gährungsprodukte. Ein und derselbe Stoff kann sich mit verschiedenen Substanzen ernähren und verschiedene Produkte erzeugen, ein und dasselbe Produkt kann sich aus verschiedenen Stoffen bilden und im Leben verschiedener Mikroben erscheinen. — Es giebt keine specifischen Gährungen, es giebt nur verschiedene Typen der Ernährung und mehr oder weniger reine Repräsentanten dieser Typen. — Andere wichtige Typen der Bakterienoxydation — Bildung von Nitraten, Sulfaten, Eisenoxyd — haben wir schon früher besprochen. — Wir müssen hinzufügen, dass die Oxydation in die Ernährungsprocesse aller aëroben Bakterien hineingreift, indem sie sich an denselben mehr oder weniger betheiligt.

Der Mechanismus der Oxydationsprocesse ist erst in letzter Zeit festgestellt; auch sie werden, wie wir bald seben werden, durch lösliche Fermente bewirkt.

Siebente Vorlesung.

Fermente.

Mechanismus der Lebensprocesse. Die letzteren werden sowohl bei Bakterien, als bei anderen Wesen, durch lösliche Fermente bewirkt. Die ersten Fermente waren nur hydrolytische. Ihre Wirkung und Beschreibung derselben. Zwei Arten der Verdauung. Ihre Identität. Allgemeine Eigenschaften der Verdauungsfermente. Löslichkeit. Labilität. Fällbarkeit. Chemische Zusammensetzung. Energie der Einwirkung in sehr geringen Quantitäten. Theorie dieser Wirkung. Specifität der Fermente. Versuche von E. Fischer. Asymmetrischer Kohlenstoff. Der Unterschied zwischen lebenden und todten Reaktionen. Grosse Mannigfaltigkeit der Fermente. Beschränktheit der Fermentwirkung. Die Unabgeschlossenheit der Reaktion. Tamannn's Hypothese. Temperaturoptimum. Stimuline der Fermente. Verhalten gegen antiseptische Stoffe. Reproduktion der Fermentwirkung im Laboratorium. Bedeutung der neutralen Salze. Entstehung der Fermente. Schwankungen in ihrer Abscheidung. Duclaux' Meinung. Die Komplicirtheit der Fermentzusammensetzung. Harnstoff- und Asparagingährung. Die Entdeckung von E. Buchner. Labilität der Zymase. Oxydasen. Geschichte der Laccase und Bertran's Versuche. Tyrosinase. Eigenschaften der Oxydase. Rolle der Mangansalze. Ableitungen. Assimilationsfermente. Geschichte des Chemosins. Seine Eigenthümlichkeiten. Energie. Resistenz. Verbreitung des Labferments. Seine Rolle nach Danilewsky. Craft-Hill's Entdeckung. Koagulation und Calciumsalze. Die Allgemeinheit der Rolle der Fermente. Bedeutung der Bakteriologie.

In den vorigen Vorlesungen haben wir die Lebensprocesse der Bakterien kennen gelernt. Jetzt wenden wir uns zu dem Mechanismus, mittelst dessen diese Processe zu Stande kommen. Die Mittel, durch welche die Lebensreaktionen der Bakterien hervorgerufen werden, ihre Werkzeuge sind dieselben, wie bei allen anderen Organismen. Es sind besondere Stoffe, welche nur den lebenden Wesen eigen sind und als lösliche Fermente oder Gährungsstoffe, anders Enzyme oder Diastasen, bezeichnet werden.

Zuerst wurden diejenigen Fermente entdeckt, welche die Hydratation der Nahrungsstoffe — das, was man Verdauung nennt — hervorbringen. Bei allen Organismen, sowohl bei Thieren als bei Pflanzen und Mikroben, geschieht die Verdauung mittelst löslicher Fermente. Speciell sind die Verdauungsfermente der Bakterien ähnlich und vielleicht identisch mit den Thier- und Pflanzenfermenten. Bakterien scheiden Invertin ab, welches Saccharose in Detrose und Laevulose spaltet; Diastase oder Ptyalin, welches Stärke in Dextrin, Maltose und Dextrose verwandelt; peptisches Ferment, welches Eiweiss in Albumose und Pepton überführt; Steopsin, welches Fette oxydirt; Emulsin, welches Glucoside spaltet u. s. w.

Seit Claude Bernard unterscheidet man zwei Arten der Verdauung bei den lebenden Wesen. Die protoplasmatische oder intracellulare Verdauung und die enzymatische Verdauung. Die erste, welche den Protozoen, Myxomyceten und den weissen Blutkörperchen der Thiere eigen ist, besteht in einem Einschliessen des festen Nahrungsstoffes innerhalb des Protoplasmas und darauf folgender Auflösung desselben. Die zweite, deren reinen Typus Bakterien und Epithelialzellen der Thiere darstellen, besteht in secretorischer Abscheidung der Fermente in das umgebende Medium, so dass sie die Nahrung ausserhalb der lebenden Zellen verdauen.

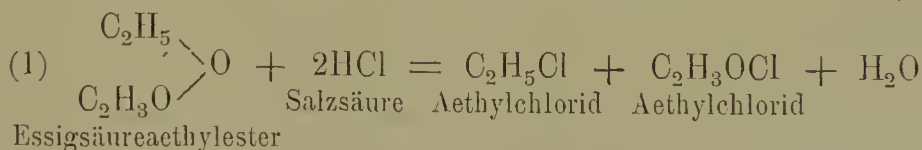
Allein das gründliche Studium beider Erscheinungen zeigte, dass ihre Unterschiede keine wesentlichen sind.

Die intracellulare Verdauung geschieht nicht durch Kontakt mit Protoplasma, sondern innerhalb der temporären Höhlungen oder Vakuolen, und die Hauptsache ist, dass sie von denselben Fermenten vermittelt wird, welche innerhalb der Vakuolen abgeschieden werden. Andererseits können auch lösliche Nahrungsstoffe innerhalb des Zellkörpers verdaut werden. So ist z. B. für Invertin mittelst Dosirung seine intracellulare Wirkung nachgewiesen. In diesem Falle wird von den Mikroben nur der Ueberschuss an Verdauungssekret an das äussere Medium abgegeben. — Die Vertheidigung einer besonderen protoplasmatischen Verdauung, welche von Fermenten unabhängig ist, bezeichnet jedenfalls ein vollständiges Verkennen aller wissenschaftlichen Entdeckungen der letzten Zeit, welche alle Lebenserscheinungen auf die Thätigkeit der Fermente zurückführen.

Die Fermente sind durch eine Reihe von Eigenschaften ausgezeichnet, welche ihnen allen gemeinschaftlich zukommen. Sie sind in Wasser und Glycerin löslich und werden aus diesen Lösungen

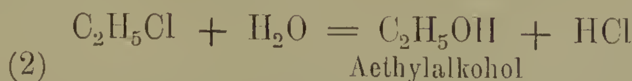
durch Alkohol gefällt. Durch hohe Temperatur werden sie zerstört. Kochen macht ihre Lösungen unwirksam; sie werden fast alle (ausser dem Chemosin des Bac. prodigiosus) durch eine Temperatur von 70° zerstört. Nach dem Austrocknen vertragen sie eine Temperatur von 100°. Sie sind schwer dialysirbar und werden mechanisch aus den Lösungen von verschiedenen indifferenten Niederschlägen mitgerissen. Ihre chemische Zusammensetzung ist bis jetzt unbekannt. Bei den verschiedenen Versuchen, sie von fremden Beimischungen zu reinigen, zeigt es sich, dass sie schnell ihre Kraft verlieren. Im unreinen Zustande aber zeigen sie die Zusammensetzung desjenigen Stoffes, dem sie beigemischt sind. Deshalb ergiebt die chemische Analyse der Fermente widersprechende Resultate. Einige Forscher schreiben ihnen die Zusammensetzung des Eiweisses zu; andere halten sie für Kohlehydrate; die dritten endlich weisen auf ihre vollständige Uebereinstimmung mit den Nucleinen hin.

Bei der Abschätzung aller dieser Ergebnisse darf man aber die merkwürdigste Eigenschaft der Fermente nicht vergessen, nämlich ihre Fähigkeit, in äusserst geringen Quantitäten zu wirken. Ein Theil des Gemisches, welches Labferment heisst, kann 300000 Theile Milch zum Gerinnen bringen, indem es Casein daraus ausfällt. — Die durch Fermente bewirkten Reaktionen gehören zu den sogenannten kataleptischen oder vermittelnden. Die Fermente werden durch ihre Thätigkeit nicht zerstört, da sie sich nur temporär mit den sich zerlegenden Körpern vereinigen und am Schluss der Reaktion regenerirt werden. Die Verdauungsfermente bewirken nur den Uebergang des Wassers in diejenige Nahrung, welche der Hydration unterliegt. So verwandelt sich bei der Kammerfabrikation der Schwefelsäure das Stickstoffoxydul in Oxyd, giebt den Sauerstoff an das schwefligsaure Anhydrid ab und wird wieder zu Oxydul desoxydirt. So zerlegen die Mineralsäuren komplicirte Aether, ohne bei dieser Reaktion verbraucht zu werden. Man nimmt an, dass dieser Process in zwei Phasen verläuft:



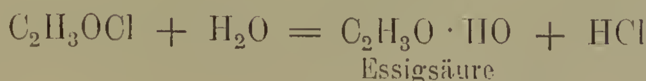
(1) $\left.\begin{matrix} C_2H_5 \\ C_2H_3O \end{matrix}\right\rangle O + 2HCl = C_2H_5Cl + C_2H_3OCl + H_2O$

Essigsäureaethylester — Salzsäure — Aethylchlorid — Aethylchlorid



(2) $C_2H_5Cl + H_2O = C_2H_5OH + HCl$

Aethylalkohol



$C_2H_3OCl + H_2O = C_2H_3O \cdot HO + HCl$

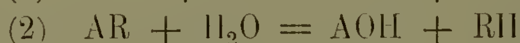
Essigsäure

Labile Körper (Aethylchlorid und Acethylchlorid), welche in der ersten Phase gebildet sind, ändern sich in der zweiten, indem sie dem Wasser Hydroxyl (HO) entziehen, während der Wasserstoff des Wassers die ursprüngliche Salzsäure (HCl) regenerirt. — Die letztere, frei gemacht, wirkt wiederum auf den Aether u. s. w. Die Hydratation wird durch obenstehende Formeln als Reduktion erklärt, der die Oxydation nachfolgt. Die Mineralsäure ist dieses Processes in Folge ihrer Eigenschaft fähig, ihren Wasserstoff an die organischen Stoffe abzugeben und ihn wieder aufzunehmen, indem sie denselben dem Wasser entzieht. Einen solchen Mechanismus kann man auch bei der Fermentwirkung vermuthen (A. Wurtz).

Wenn AOB eine Substanz darstellt, welche durch Hydratation in AOH und BOH gespaltet werden kann und RH ein Ferment bedeutet, so kann der Verdauungsprocess auf folgende Weise dargestellt werden:



$$(1) \quad AOB + 2RH = AR + BR + H_2O$$



$$(2) \quad AR + H_2O = AOH + RH$$



$$BR + H_2O = BOH + RH.$$

Nach diesen Formeln erscheinen die Fermente als Substanzen, welche fähig sind, sich mit den sich zerlegenden Körpern zu vereinigen und aus dieser Verbindung durch Wasser regenerirt zu werden. — Ein Beweis für diese Ansicht existirt nicht, aber es giebt Thatsachen, welche dafür sprechen.

Fermente sind specifisch, d. h. jedes von ihnen wirkt nur auf eine bestimmte Klasse von Substanzen und nicht auf andere. Invertin kann nicht Eiweisskörper verdauen und Emulsin kann nicht Stärke zerlegen. Aber auch innerhalb einer und derselben Gruppe von Substanzen erscheinen die Fermente specifisch. Systematische Untersuchungen in dieser Richtung sind vor kurzer Zeit von E. Fischer ausgeführt.

Die Kohlehydrate zeigen im hohen Grade die Erscheinungen der optischen Isomerie, welche in der Existenz von Körpern besteht, die bei gleicher Struktur sich nur durch entgegengesetzte Drehung der Polarisationsebene unterscheiden. Die optische Isomerie wird durch die Anwesenheit des asymmetrischen Kohlenstoffs erklärt, d. h. eines Kohlenstoffatoms, welches seine vier oder drei Affinitäten mit verschiedenen Atomen oder Gruppen vereinigt hat. — Durch ein solches Atom lässt sich keine Symmetrieebene ziehen. — Dafür aber können mit einem solchen asymmetrischen Atom zwei Körper existiren, welche der Struktur nach gleich sind, sich aber durch ihre Lage innerhalb

dieser mit asymmetrischem Kohlenstoffatom verbundenen Theilchen unterscheiden. — Einer dieser Körper wird, der Lage der Theilchen nach, ein Spiegelbild des anderen sein, so wie die rechte Hand das Spiegelbild der linken ist. Aber diese Körper werden einander nicht kongruent sein, so wie der rechte Handschuh dem linken nicht kongruent ist. Aehnliche Körper mit asymmetrischen Kohlenstoffatomen erscheinen daher in zwei aktiven Formen, den rechten und linken, und einer inaktiven, dem Gemisch der beiden. — Die nähere Untersuchung dieser optischen Isomerie zeigt die merkwürdige Thatsache, dass, während verschiedene unserer chemischen Reagentien sich indifferent zu den optisch isomeren Körpern verhalten, die lebenden Wesen strenge Unterschiede zwischen ihnen machen. — Mit anderen Worten, wenn wir diese Stoffe als Laboratoriumsprodukte bekommen, erscheinen sie stets inaktiv, indem sie aus gleichen Mengen zweier entgegengesetzter Körper bestehen. — In den Lebensprodukten dagegen erscheinen optisch aktive Substanzen, da die lebenden Zellen sich ungleich zu den beiden Isomeren verhalten. Pasteur wies nach, dass die Mikroben sehr empfindlich gegen optische Isomerie sind; von zwei ganz gleichen, aber der Polarisationsebene nach entgegengesetzten Isomeren, assimiliren die Mikroben die eine, indem sie andere unberührt lassen. So zerstört der in der Lösung der Paraweinsäure (inaktives Gemisch von zwei optisch entgegengesetzten Weinsäuren) lebende Schimmelpilz, das Penicillium glaucum, die Rechtssäure, während in der Lösung die Linkssäure zurückbleibt. Pasteur vermuthete, dass diese Auswahl der einen aus zwei dissymmetrischen Verbindungen durch die Dissymmetrie des lebenden Organismus selbst bedingt sei (S. 60).

Em. Fischer wies vor Kurzem nach, dass auch die Fermente in Bezug auf ihre optische Isomerie sich nicht wie unsere gewöhnlichen Reagentien, sondern wie lebende Wesen verhalten. Fermente sind auch fähig, eine Auswahl zwischen optisch isomeren Körpern zu treffen, indem sie einige zerlegen, während die anderen unberührt bleiben. Fischer studirte die Wirkung des Invertins und Emulsins auf verschiedene komplicirte Zuckerarten — natürliche und synthetische Glukoside und Saccharide. Es hat sich herausgestellt, dass Invertin aus Hefe Maltose, α-Methylglukosid und alle aromatische natürliche Glukoside der α-Reihe zerlegt. Es wirkt nicht auf Milchzucker und auf alle Verbindungen der optisch isomeren β-Reihe. Emulsin dagegen zerlegt die β-Reihe und Milchzucker und wirkt um-

gekehrt nicht auf Maltose, Saccharose und auf alle Verbindungen der α-Reihe. Die Fermente sind also ebenso launig in der Auswahl der Objekte ihrer Einwirkung, wie die lebenden Zellen in Bezug auf ihre Nahrung. Die Ursache dieser Auswahl muss ein und dieselbe sein — die asymmetrische Struktur der Fermente. Die Beschränkung ihrer Einwirkung auf verschiedene Glukoside erklärt sich durch die Nothwendigkeit der Identität der geometrischen Struktur, damit eine chemische Reaktion stattfinden kann. Um wirkungsfähig zu sein, muss nach E. Fischer das Ferment zum Glukosid gerade so passen, wie ein Schlüssel zum Schloss. Meiner Meinung aber nach folgt jedoch aus seinen Versuchen, dass die Fermente ein Theilchen oder ein Derivat derjenigen Substanz enthalten, auf die sie einwirken. —

Jedenfalls beweisen Fischer's Versuche noch einmal, dass es keinen absoluten Unterschied in Bezug auf optische Isomerie zwischen Lebendem und Todtem giebt. — Nicht nur lebende Wesen unterscheiden optische Isomerie, auch leblose Fermente sind dessen fähig.

Eine solche Specifität in der Wirkung der Fermente lässt eine grosse Mannigfaltigkeit und eine grosse Menge von allen möglichen Fermenten voraussehen, um den zahllosen organischen Stoffen zu entsprechen, die als Nahrung für lebende Zellen dienen können. Die Wirklichkeit rechtfertigt diese Vermuthung. So betheiligt sich z. B. bei der Hydratation der Stärke eine grosse Zahl von speciellen Fermenten: Granulase, welche Stärke in Maltodextrin und Maltose verwandelt; Maltose, welche Erythrodextrin und Maltose liefert; Glukose, welche der Reihe nach Isomaltose, Maltose und Dextrose producirt; Zymoglukose, welche Maltose in Dextrose überführt u. s. w.

Von den Granulasen unterscheidet man die in alkalischem Medium wirkenden, wie Speichelferment und das pankreatische Ferment, von denjenigen, die ein saures Medium vorziehen (Samenfermente) u. s. w. Sogar die Granulasen verschiedener Samen (der Gerste, des Mais u. s. w.) sind mit einander nicht identisch. Wir werden auf diese Frage zurückkommen müssen. —

Die Wirkung der Verdauungsfermente zeigte aber noch viele andere interessante Eigenthümlichkeiten.

Die Wirkung der Fermente ist keineswegs unbeschränkt, im Gegentheil, zu ihrer Charakteristik gehört — bei künstlichen Versuchsbedingungen — die beständige Unabgeschlossenheit der Reaktion: ein Theil des von ihnen zu zerlegenden Stoffes bleibt unzerlegt. Diese Thatsache wird dadurch erklärt, dass die Hydratationsprodukte die

Wirkung der Fermente verhindern; so verhindern z. B. die schon gebildete Dextrose und Laevulose die weitere Wirkung des Invertins auf Saccharose. Tamann vermuthet, dass das Ferment mit diesen Reaktionsprodukten eine Verbindung bildet, die unfähig ist, Hydratation zu erregen.

Die Schnelligkeit der Wirkung der Fermente wächst bis zu gewissen Grenzen mit der Temperaturerhöhung; dann aber, oberhalb dieses Temperaturoptimums, beschleunigt sich die Zerlegung der Fermente, ihre Zerstörung. Das Temperaturoptimum für die Reaktionen der Fermente liegt bei 50° und ist mithin etwas höher als dasjenige für das Zellleben.

Die Wirkung der Fermente wird erhöht bei Anwesenheit einiger Salze und organischer Stoffe. So fand Effront, dass die zuckerbildende Kraft der Diastase, Glukase und des Aspergillus oryzaefermentes auf das Zehnfache erhöht werden kann durch ein entsprechendes Gemisch von Ammoniumsalzen, Phosphaten und Asparagin. —

Die Fermente werden resistenter gegen verschiedene schädliche Einflüsse und besonders gegen die zerstörende Wirkung der hohen Temperatur bei Anwesenheit der Produkte ihrer Thätigkeit, so wird z. B. Invertin bei Anwesenheit von Zucker bei einer Temperatur zerstört, welche 25° höher liegt als die Temperatur einer Lösung, welche Zucker nicht enthält; nach Tamann's Meinung kennzeichnet sich die gebildete inaktive Verbindung der Fermente mit ihren Reaktionsprodukten durch diese Resistenz. Verdauungsfermente werden von verschiedenen antiseptischen Stoffen, die das Leben vernichten, nicht zerstört. Hierzu gehören HCN, Chloroform, Aether, Benzol, Terpentin, Sauerstoff unter hohem Druck. Andere Stoffe, wie Phenol, Sublimat, Salicylsäure zerstören auch die Fermente.

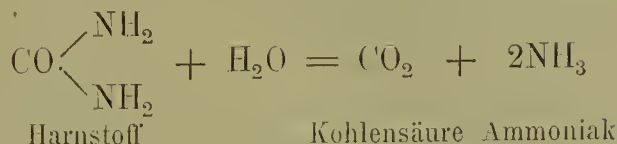
Wir wissen bereits, dass die Wirkung der Verdauungsfermente im Laboratorium durch Säuren beim Kochen und auch durch überhitzte Wasserdämpfe reproducirt werden kann. Allein solche hohe Temperaturen existiren in der Chemie der lebenden Stoffe nicht. Viel interessanter ist die neuerliche Entdeckung, dass man Fibrin und Gelatine auch bei niedriger Temperatur peptonisiren kann mittelst mehr oder weniger koncentrirter Lösungen von neutralen Salzen ($NaCl$, $NaFl$, KNO_3). Diese Thatsache hat, wie wir bald sehen werden, vielleicht eine nähere Beziehung zu der Wirkung der Fermente. Was nun die Entstehung der Fermente anbelangt, so treten hier einige

sehr interessante Eigenthümlichkeiten zu Tage. An einigen Mikroben wurde beobachtet, dass ihre Fermentabscheidung von der Art ihrer Nahrung abhängt. Wenn die Mikroben sich mit Eiweisssubstanzen ernähren, bilden sie septische Fermente, welche bei Ernährung mit Kohlehydraten fehlen; dafür erscheinen aber im letzten Falle Fermente der Kohlehydrate, welche bei Eiweissnahrung nicht gebildet werden. Die Mikroben passen sich augenscheinlich der gegebenen Nahrung an und beginnen Fermente zu produciren, welche denjenigen Stoffen entsprechen, die verdaut werden müssen. Leider ist diese Thatsache nicht genügend studirt bei solchen Bakterien, welche in Anbetracht ihres hohen Anpassungsvermögens besonders interessant sind. Aber auch das, was wir schon wissen, berechtigt zu folgender Frage: Soll man wirklich mit Duclaux glauben, dass in Voraussicht der verschiedensten Nahrungsstoffe von vornherein die lebende Zelle mit allen möglichen Fermenten versehen ist, welche gleichsam schlafen, bis die Zeit für sie gekommen ist, zu erwachen und zum Wohl der Zelle zu arbeiten? — Beweisen nicht vielmehr alle von mir angeführten Thatsachen, dass die Fermente Körper von komplicirtem Bau sind, dass sie aus einem Kern — vielleicht von neutralen Salzen — bestehen, welcher ihnen allen eigen ist und ihnen die Hydratationsfähigkeit verleiht, und aus verschiedenen Radikalen, Derivaten derjenigen Stoffe, auf die sie einwirken; dass mittelst dieser Derivate nach Bedürfniss diejenigen Fermente bereitet werden, die für die Verdauung der grade gegebenen Stoffe nothwendig sind? Eine Bestätigung dieser unser Meinung werden wir in Kurzem beim Studium anderer Fermente finden, besonders wenn wir die bakteriolysinen Fermente besprechen werden, welche Bakterien auflösen. —

Lange Zeit wurden die Gährungen den Hydratationen gegenübergestellt, weil, während die letzteren durch lösliche Fermente bewirkt werden, die Gährungen nur durch die Thätigkeit des lebenden Protoplasmasmas hervorgerufen werden. Diese Meinung ist jetzt endgültig widerlegt, und dank Ed. Buchner's Entdeckung wissen wir jetzt bestimmt, dass sogar eine solche typische Gährung, wie die Alkoholgährung, durch eine lösliche Ferment-Zymase, nach seiner Terminologie, bewirkt wird.

Nach dem, was wir über protoplasmatische Verdauung gesagt haben, ist es leicht begreiflich, dass Fermente, die nicht in grösserer Menge von der Zelle abgeschieden wurden, lange Zeit unbekannt bleiben konnten. — Die Untersuchung der ammoniakalischen Gährung

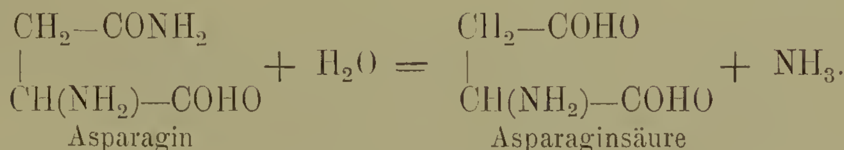
des Harnstoffs zeigte die Existenz eines Ferments, welches mit den lebenden Zellen eng verbunden ist:



$$CO\begin{cases}NH_2\\NH_2\end{cases} + H_2O = CO_2 + 2NH_3$$

Harnstoff Kohlensäure Ammoniak

Es wurde dann gezeigt, dass diese Zersetzung auch durch todte Zellen verschiedener Mikroben reproducirt werden kann; später gelang es Miquel, das lösliche Ferment von den Zellen zu trennen. Jedenfalls ist die Harnstoffzersetzung nach unserer Definition eine wirkliche Gährung, da sie mit dem Uebergang des Sauerstoffs von H zu C verbunden ist. Für viele andere Gährungen wurde gefunden, dass sie ebenfalls reproducirt werden können, wenn nicht von löslichen Fermenten, so doch wenigstens von Bakterienleichen —, dass also für ihr Zustandekommen eine lebende Zelle nicht nothwendig ist. Hierher gehören die Ameisengährung und die Essiggährung mit der Bildung von H und CH_4. Hierher gehört auch die Zersetzung des Asparagins, welches von einer grossen Zahl von Bakterien vermittelt wird.



$$\begin{array}{l}CH_2-CONH_2\\|\\CH(NH_2)-COHO\end{array} + H_2O = \begin{array}{l}CH_2-COHO\\|\\CH(NH_2)-COHO\end{array} + NH_3.$$

Asparagin Asparaginsäure

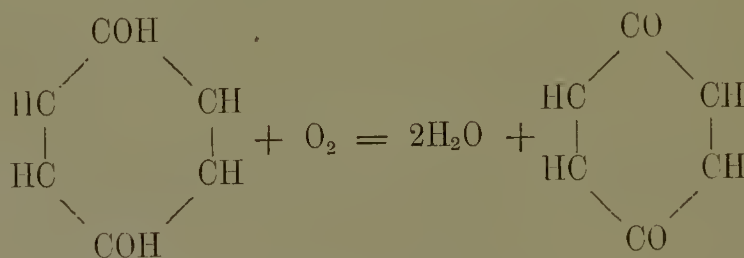
Buchner gelang es, dieses intracellulare Ferment, welches die Alkoholgährung bewirkt, aus der Hefe darzustellen. — Er pulverisirte die Hefezellen durch Verreiben derselben mit Sand und presste dann bei einem Druck von 500 Atmosphären den Zellsaft aus. Der letztere zeigte die Fähigkeit, Zucker in CO_2 und Alkohol zu zerlegen. Buchner's Zymase hat sich als eine labile Substanz erwiesen. — Schon bei 35^0—40^0 beginnt sich in ihr ein flockiges Gerinnsel zu bilden und parallel mit dieser Gerinnung geht die Zerstörung der Zymase einher. Aber auch bei niedriger Temperatur verliert die Zymase-Lösung schnell ihre Kraft, weil die Zymase, nach Buchner's Meinung, durch das Trypsin der Hefe verdaut wird, welches sich in demselben Zellsaft befindet.

Wir brauchen nicht die grosse theoretische Bedeutung dieser Entdeckung zu betonen, welche beweist, dass die Gährungen durch dieselben speciellen Reagentien der lebenden Wesen — lösliche Fermente — bewirkt werden und nicht durch eine hypothetische protoplasmatische Thätigkeit.

Schliesslich ist jetzt auch für die dritte Art der Lebenszerstörung — für die Oxydationen — die Betheiligung der Fermente, sogenannter Oxydationen, nachgewiesen.

Ich habe früher schon der Theorie von Hoppe-Seyler Erwähnung gethan, welcher die Oxydationen durch Fäulniss in Gegenwart von Luft durch die Thatsache erklärte, dass Wasserstoff in statu nascendi den Sauerstoff aktivirt, welcher der energischsten Oxydationen fähig wird. — Es ist unbekannt, in wie weit in den Organismen eine solche indirekte Oxydation stattfindet. Dafür aber sind Fermente gefunden, welche eine direkte oxydative Wirkung auf organische Substanzen äussern.

Indem Bertrand den Process der Bildung des Japanfirnisses studirte, fand er folgende Thatsachen. Dieser Firniss wird aus dem Saft einer besonderen Pflanze — Firnissbaum (Anacardiaceae) — erhalten. Durch Einwirkung von Alkohol wird dieser Saft von hellgelber Farbe in zwei Theile zerlegt: einen, in Alkohol unlöslichen — Laccase — oxydatives Ferment, und ein in Alkohol lösliches Harz — Laccol. Unter dem Einfluss von Laccase oxydirt sich Laccol und verwandelt sich in einen schwarzen, glänzenden, in keinem Lösungsmittel sich auflösenden Firniss. Laccol ist ein Polyphenol, und Bertrand wies nach, dass die Laccase fähig ist, auch auf andere Phenole oxydirend zu wirken, wie z. B. auf Hydrochinon, Pyrogallol, Gallussäure und Tannin. So verwandelt sich das Hydrochinon in Chinon, nach der Formel:



In der Folge wurde die Laccase in vielen Pilzen und grünen Pflanzen gefunden. Zugleich erwies es sich, dass es auch andere oxydative Fermente giebt. So enthalten viele Pilze Tyrosinase, welche das Schwarzwerden ihrer Schnittflächen an der Luft in Folge der Oxydation des Tyrosins bewirkt. Bald wurden auch Oxydasen bei Thieren, in Geweben, im Blute gefunden. Leukocyten haben sich als besonders reich an isolirbaren Oxydasen erwiesen. Es ist interessant, zu konstatiren, dass die Oxydasen sehr eng mit den unlöslichen

Zellentheilen verbunden sind. So muss man, um die Anwesenheit der Oxydasen im Eiter zu zeigen, den letzteren der peptischen Verdauung unterwerfen und den erhaltenen Niederschlag in neutralen Salzen (z. B. $NaNO_3$) lösen. Sehr belehrende Thatsachen sind von Bertrand in Bezug auf die Laccaseasche gesammelt. Sie enthält Mangansalze, und die oxydative Wirkung des Ferments ist der Menge dieser Salze direct proportional. Es ist bekannt, dass Mangan, welches, ebenso wie das Eisen, zwei Reihen von Sauerstoffverbindungen — Oxydulsalze und Oxydsalze — darstellt, als Sauerstoffüberträger dienen kann. — Man kann daher nicht umhin die oxydative Wirkung der Oxydasen mit ihrer Zusammensetzung aus Mangansalzen in Verbindung zu bringen. — Es ist möglich, dass in anderen Oxydasen das Eisen dieselbe Rolle spielt. Jedenfalls sehen wir hier wieder die Wirkung der Salze, die wir schon in Betreff der Verdauungsfermente erwähnt haben.

Wenn nun auch unsere Kenntnisse über Fermente bis jetzt fragmentarisch sein mögen, so können wir doch mit grosser Gewissheit behaupten, dass jede Lebenszerstörung — Hydratation, Gährung und Oxydation — mittelst löslicher Fermente bewirkt wird.

Worin besteht aber der Mechanismus des anderen Lebensprocesses — der Assimilation, der schöpferischen Synthese? Noch bis vor Kurzem schien der Lebensprocess von einem undurchdringlichen, geheimnissvollen Dunkel umgeben; jetzt aber beginnt der Nebel sich zu zerstreuen, und wir werden immer mehr mit dem Mechanismus des Lebens vertraut. Es zeigt sich, dass die Assimilation in den Organismen durch dieselben speciellen Werzeuge der lebenden Wesen, nämlich durch lösliche Fermente, bewirkt wird. Die Ehre der ersten Feststellung dieser merkwürdigsten Thatsache gebührt Al. Jac. Danilewsky und seinem Schüler Okuneff.

Wir haben bis jetzt noch fast garnichts von einer Klasse der Fermente gesagt, die, gewöhnlich zu den Verdauungsfermenten gezählt, sich von den letzteren durch ihre Grundkennzeichen unterscheiden. Da's sind: Labferment, welches das Casein der Milch coagulirt, Fibrinferment, welches Fibrinogen in Fibrin verwandelt; Pectase, welche eine Schleimsubstanz — Pectin — in verschiedenen Pflanzen ausfällt, und eine Menge von anderen Fermenten, die wir später kennen lernen werden. Diese Coagulationsfermente unterscheiden sich scharf von den Verdauungsfermenten schon dadurch, dass sie unlösliche Producte bilden, während die Verdauungsfermente

Nahrungsstoffe in Lösung überführen. Dazu kommt noch Folgendes: Das Labferment oder Chymosin ist durch eine auffallende Energie ausgezeichnet, da ein Theil desselben 300 000 Theile Milch coagulirt. Die Produkte seiner Thätigkeit paralysiren es nicht, weil sie wahrscheinlich aus der Lösung ausfallen. Diese Fermente kennzeichnen sich durch ihre Resistenz. So giebt es Chymosine, die nur durch halbstündiges Kochen zerstört werden. Hierbei ist aber eine auffallende Thatsache zu konstatiren. Das Labferment wird als das specielle Ferment für das Casein der Milch angesehen. Das Labferment, dessen Anwesenheit im Magen der Säugethiere uns begreiflich erscheint, ist in der ganzen organischen Welt verbreitet. Es wurde im Magensaft der Vögel, Fische und Amphibien, die sich niemals mit Milch ernähren, angetroffen. Es findet sich auch, wie schon die Griechen zu Homer's Zeiten wussten, im Saft verschiedener Pflanzen: des Feigenbaums, der Ananas, der Carica Papaia. Es wurde auch in Blumen sehr vieler kopfblüthiger Gewächse, in Artischocken u. s. w. gefunden. Alle diese Pflanzen haben natürlich bei allen ihren Lebensprocessen mit Milch nichts zu thun. Und doch wirkt das Labferment auf kein anderes Nucleoalbumin ein, als auf das Casein in der Milch der Säugethiere. Dieses dunkle Gebiet haben die Untersuchungen von Danilewsky und Okuneff erhellt. Sie haben bewiesen, dass das Chymosin ein synthetisches Assimilationsferment ist, welches eine sehr wichtige Rolle im Process der Eiweissassimilation spielt. Bekanntlich können die Eiweissstoffe von den Zellen nur nach ihrer Umwandlung in Peptone assimilirt werden. Es ist aber auch bekannt, dass Peptone als solche nicht assimilirt werden, sondern vorläufig mittelst Synthese in Eiweisskörper zurückverwandelt werden müssen. Dieser synthetische Process der Umwandlung der Peptone in Eiweisskörper wird eben durch das Labferment bewirkt. Peptone, in passender Koncentration und bei einer Temperatur von 40° der Wirkung des Chymosins unterworfen, werden in Form von weissen Flocken ausgefällt. Die Analyse des erhaltenen Produktes ergab, dass es den wasserfreien Peptonen entspricht, dass es also mittelst Synthese sich bildet. Indem wir die grosse Bedeutung dieser wichtigen Entdeckung anerkennen, müssen wir doch bemerken, dass sie bis jetzt die nothwendige weitere Bearbeitung vermissen lässt. Deshalb kann man aus ihr noch nicht diejenigen Schlüsse und Anwendungen ziehen, welche von der biologischen Rolle der Assimilationsfermente gefordert werden. Um so interessanter ist

die Thatsache, dass in einem ganz anderen Gebiete Anzeichen von synthetischen Fermenten auftreten. Craft Hill zeigte, dass die Maltase, welche Maltose in Dextrose umwandelt, bei gewissen Bedingungen eine Rückwirkung haben kann, — sie kann, so zu sagen, Maltose aus zwei Molekülen Traubenzucker zusammensetzen. Da aber noch Niemand bewiesen hat, dass in der Flüssigkeit, welche Maltase enthält, keine anderen Fermente anwesend sind, so glaube ich, wäre es richtiger, vorläufig zu sagen, dass es ein Assimilationsferment giebt, welches Dextrose in Maltose verwandelt.

Die Coagulationsfermente der Eiweisskörper haben noch eine wichtige Eigenthümlichkeit, über die ich einige Worte sagen muss. Ihre Wirkung ist eng mit der Anwesenheit von Calciumsalzen verbunden. Hier also sieht man ebenfalls die Betheiligung der Mineralbestandtheile der Fermente, wie in den Processen der Oxydation und Hydratation. Aus allem Gesagten können wir den allgemeinen Schluss ziehen, dass alle Lebensprocesse bei allen lebenden Wesen unter dem Einfluss ein und derselben Faktoren — der löslichen Fermente — vor sich gehen. Die Fermente erscheinen als die am meisten typische Eigenthümlichkeit alles Lebenden, und die lebenden Wesen können als Schöpfer der Fermente bezeichnet werden. Wir müssen hinzufügen, dass die Thatsachen, welche eine so grosse Verallgemeinerung erlauben, Erwerbungen der neuesten Zeit sind. Die Bakteriologie hat bei ihrem Zustandekommen eine wichtige Rolle gespielt. Die weitere Bearbeitung aller dieser Thatsachen bildet fast ausschliesslich das Gebiet der Bakteriologie, weil es kein empfindlicheres Reagens giebt, als das lebende Wesen, an welchem, wie wir bald sehen werden, die Bakteriologie die Wirkung verschiedener Fermente studirt.

Literatur der siebenten Vorlesung:

Danilewsky, Abriss der organoplastischen Kräfte der Organismen. 1886. — Duclaux, Traité de microbiologie. Tome II. 1899. — E. Fischer, Bedeutung der Stereochemie für die Physiologie. Hoppe-Seyler's Zeitschr. 1898. Bd. 26. — Okuneff, Die Rolle des Labferments (Chymosins) in den Assimilationsprocessen des Organismus. 1895.

Achte Vorlesung.

Infektionen.

Bedeutung der Infektionen für den Pathologen. Bedeutung derselben für den Bakteriologen. Empfindlichkeit des Thierorganismus. Unsichtbare Bakterien. Unbestimmbare Gifte. Die Komplieirtheit der Experimental-Bakteriologie. Ihr Grundprincip — Einheit des Lebens. Die biologische Bedeutung der Infektion. Biophagismus ist ein Regenerationsmittel und ersetzt die Konjugation und die Befruchtung. Klassifikation der Infektionen. Infektionen unbekannten Ursprungs. Aetiologie der bösartigen Neubildungen. Lücken in der ätiologischen Bakteriologie. Die Rolle der Luft, des Bodens, des Wassers. Nahrung. Beispiele der Komplieirtheit der Verbreitungsarten der Krankheiten. Pest. Cholera. Malaria. Bakterien des Menschenkörpers. Die Anwesenheit der pathogenen Bakterien im menschlichen Körper ist eine Infektion. Der zweite nothwendige Faktor — Empfänglichkeit. Ihre Bedingungen: Hunger, Ermüdung, Kälte und Wärme, Erkältung, Vergiftung, Traumen, Verletzung des Epitheliums, verschiedene Krankheiten. Mannigfaltigkeit dieser Bedingungen. Bedeutung der Bakteriengiftigkeit. Pasteur's Verdienste in der Frage über die Virulenz. Das Princip der Identität der Folgen der Empfänglichkeit und der Virulenz. Beispiele. Lokalreaktion und allgemeine Infektion. Uebergang zum Studium der Virulenzfrage.

Wir haben die Grundgesetze des Bakterienlebens kennen gelernt, soweit sich dieselben bei Bakterien äussern, die in unbelebtem Medium leben. Jetzt wollen wir das Bakterienleben unter anderen Bedingungen, nämlich innerhalb der lebenden Wesen studiren.

Für den Pathologen stellt sich diese Thatsache — des Bakterienlebens innerhalb der lebenden Gewebe — als das Interessanteste in der ganzen Bakteriologie dar, da sie bedeutet, dass die Bakterien als Erreger von Infektionskrankheiten erscheinen.

Diese Thatsache hat aber nicht mindere Bedeutung für den Bakteriologen, da sie ihm die Möglichkeit giebt — beim Studium der Gesetze seiner Wissenschaft —, ein so unermesslich empfindliches

Reagens wie den Thierkörper zu benutzen. — Nehmen wir folgendes Beispiel. Es giebt Bakterien, die so klein sind, dass sie bei der stärksten Vergrösserung unsichtbar bleiben und frei durch die dichtesten Filter hindurchgehen. — Nichtsdestoweniger lässt sich ihre Existenz leicht nachweisen durch Einführung der sie enthaltenden Flüssigkeiten in den Thierkörper, der darauf mit einer typischen Infektionskrankheit reagirt. — Durch keine physikalische oder chemische Reaktion können wir bisweilen den Unterschied nachweisen zwischen einer Flüssigkeit, welche das Diphtherie- oder Tetanusgift enthält, und einer solchen, in welcher dieses Gift durch Erwärmen zerstört ist. Das Meerschweinchen aber stirbt nach der Injektion von dem hundertsten Theil eines Kubikcentimeters der ersten Flüssigkeit und bleibt gesund nach der Injektion der zweiten.

Ich wiederhole also, dass der Thierorganismus das schätzbarste Reagens für das Studium der Bakterieneigenschaften und die Experimentalmethode das mächtigste Mittel der Bakteriologie ist. — Es versteht sich von selbst, dass bei den Infektionen die Lebensbedingungen der Bakterien weit komplicirter werden und wir müssen deshalb die Zusammenwirkung zweier ganz entgegengesetzten Organismen studiren: der Bakterienzellen einerseits, der Thierzellen andererseits. Wie wir jedoch in den vorigen Vorlesungen gesehen haben, sind die Lebensgesetze für alle lebenden Wesen die gleichen und dieses Hauptprincip der Physiologie vereinfacht in der That bedeutend die Aufgaben der experimentellen Bakteriologie. — Die Infektionen entstehen also in Folge des Lebens der Mikroben innerhalb der lebenden Gewebe; zuerst muss daher die Frage gelöst werden: was veranlasst Bakterien, ein solches Medium für ihre Existenz auszuwählen? Mit anderen Worten, welche biologische Bedeutung haben die Infektionen?

Die Ernährung mit lebendem Material oder Biophagismus ist eine in der organisirten Welt sehr verbreitete Erscheinung. Einige Beispiele werden uns seine ausserordentlich wichtige Rolle zeigen. Bei Säuglingen entwickelt sich gewöhnlich bei Abwesenheit der thierischen Milch in ihrer Nahrung Rhachitis und beim Ersatz der Milch durch Somatose Barlow's Krankheit oder akuter Skorbut. Der gewöhnliche Skorbut der Erwachsenen rührt zweifellos von der ausschliesslichen Ernährung mit conservirten, nicht frischen Nahrungsmitteln her.

Lunin stellte bei Bunge folgenden Versuch an. Er zerlegte chemisch Milch in ihre Bestandtheile, mischte sie wieder in passendem Verhältniss zusammen und ernährte Mäuse mit diesem Gemisch. Alle

Mäuse starben binnen weniger Tage, während die Kontrolmäuse — bei Genuss von unabgerahmter Milch — beliebig lange lebten. An den Bakterien kann man direkt morphologische Umwandlungen beobachten, die durch Biophagismus hervorgebracht werden; die Milzbrandbakterien verdicken sich bedeutend, während sie im Blut der von ihnen getödteten Thiere leben. Wir wissen nicht, was für ein Stoff in den lebenden Geweben, zum Unterschied von todten, sich befindet: vielleicht ist es organischer Phosphor in Form, z. B., der Verbindung des Nucleins mit Lecithin, welcher fähig ist, ein riesenhaftes Wachsthum bei den mit ihm ernährten Thieren hervorzurufen. Jedenfalls muss man den Biophagismus mit der Regenerationsfrage, die wir in einer der ersten Vorlesungen besprochen haben, in Zusammenhang bringen. Biophagismus kann ebenso als ein Mittel zur Lebenserneuerung dienen, wie die Conjugation und die geschlechtliche Vermehrung. Es ist merkwürdig, dass die Mehrzahl der Infektionen durch Bakterien verursacht wird, also durch Organismen, die weder Conjugation, noch Befruchtung besitzen. Der Natur ihrer Erreger nach können die Infektionen in folgende Gruppen getheilt werden:

1. Protozoen-Infektionen, wie Malaria und einige Formen der Dysenterie; 2. vermiculäre, wie z. B. die Trichinose; 3. mykotische, wie verschiedene Hautkrankheiten, die durch Hyphomyceten hervorgebracht werden, dann Soor und Aspergillosen und schliesslich 4. bakterielle Infektionen, zu denen die Mehrzahl der Infektionskrankheiten gehört, die wir seiner Zeit erwähnt haben. Wir haben auch darauf hingewiesen, dass es nicht wenig Infektionskrankheiten giebt, deren Erreger noch nicht entdeckt sind. Dies sind die Hundswuth, alle akuten Ausschläge (Blattern, Scharlach, Masern u. s. w.), Syphilis. Uebrigens gestattet der typische Charakter dieser Krankheiten und ihre Aehnlichkeit mit anderen Infektionen, ihnen mit grosser Wahrscheinlichkeit eine bakterielle Entstehung zuzuschreiben und das um so mehr, als wir, wie ich soeben erwähnt habe, die Existenz vieler mikroskopisch nicht nachweisbarer krankheitserregenden Bakterien kennen gelernt haben.

Viel schwieriger ist die Frage nach der Natur der bösartigen Neubildungen zu lösen. Zwar sind der allgemeine Verlauf der bösartigen Geschwülste, ihr ununterbrochenes Wachsthum, das Ergreifen der Lymphdrüsen und die Bildung von Metastasen Eigenschaften, die für Infektionsprocesse typisch sind, aber es giebt auch einen wesentlichen Unterschied. Bei bakteriellen Infektionen vermehren sich die

in diesem Thier parasitisch lebenden Bakterien an der Eintrittsstelle in den Thierorganismus, dringen in die Lymphdrüsen hinein und bilden Metastasen, und wenn diese Bakterienanhäufungen einen reaktiven Auswuchs und Vermehrung der Thierzellen hervorrufen, so sind es immer ein und dieselben Zellen — weisse Blutkörperchen und Zellen der Bindegewebe. In den bösartigen Geschwülsten dagegen vermehren und zerstreuen sich die specifischen Zellen dieses oder jenes Typus selbst. Die Zellen selbst erscheinen hier als Parasiten. Man kann aber nicht sagen, dass diese Zellenvermehrung von dem Standpunkt der bakteriellen Aetiologie nicht erklärt werden könnte. Man muss nur die Infektion der Zellkerne durch Bakterien zulassen. Unter den parasitären Krankheiten der Infusorien (Paramäcien) ist eine beschrieben, bei welcher die bakterioiden Gebilde sich nur in den Kernen vermehren. Es zeigt sich, dass bei dieser Kerninfektion nicht nur eine Vermehrung der Infusorien möglich ist, sondern dass diese Vermehrung bei ihnen das einzige Mittel des Kampfes gegen Infektionen bildet. Die Kerntheilung geschieht nämlich so, dass die Parasiten in einen Tochterkern ausgeschieden werden, während der andere fast frei von ihnen bleibt. Auf diese Weise erscheinen die Infusorien in der dritten oder vierten Generation ganz infektionsfrei. Ein solcher Process der Selbstvertheidigung des Kerns der Infektion gegenüber könnte uns leicht alle Erscheinungen im Leben der bösartigen Geschwülste erklären. Wie dem nun auch sein mag, so ist es sicher, dass die Aetiologie vieler Infektionen einstweilen unerklärt bleibt.

Diese Thatsache veranlasst die Bakteriologie zur ausserordentlichen Vorsicht in ihren ätiologischen Schlüssen, welche mit den Daten der Epidemiologie und der klinischen Medicin in Einklang bleiben müssen. Solche Vorsicht ist vollkommen berechtigt in Anbetracht der grossen Schwankungen in den Ansichten, die unsere junge Wissenschaft bereits erlebt hat. So hat man auch in Bezug auf die Frage über die Verbreitung der krankheitserregenden Bakterien jedem der Elemente der Reihe nach seine Aufmerksamkeit geschenkt: der Luft, dem Boden und dem Wasser. Jetzt tritt wieder in den Vordergrund die früher gering geschätzte Bedeutung der Luft. Die Epidemiologie weist schon lange darauf hin, dass Blattern, Masern, Scarlatina, Typhus mittelst Luft verbreitet werden.

Indem die Bakteriologie fand, dass die von den Kranken ausgeathmete Luft bakterienfrei sei, indem sie das Hineingerathen der nicht ausgetrockneten Bakterien in die Luft ableugnete und kon-

statirte, dass das Austrocknen der Mehrzahl der Bakterien ihre Infektionseigenschaften entzieht, indem sie ferner als erwiesen annahm, dass die Luft die in ihr schwebenden festen Theilchen leicht ausfallen lässt und dass in der Luft fast keine krankheitserregenden Bakterien vorhanden seien, war sie geneigt, als allgemeines Princip hinzustellen, dass die Infektionen nicht durch die Luft, sondern durch feste oder flüssige Gegenstände übergetragen würden, die mit dem Menschen in Berührung kommen. Neuere Untersuchungen von Flügge und seinen Schülern haben die grosse Bedeutung der Luftinfektion nachgewiesen. Es zeigte sich, dass die Menschen schon bei einfachem Gespräch die in ihrem Mund befindliche Flüssigkeit mit allen darin schwebenden Theilchen zerstäuben; in weit grösserem Maasse geschieht eine solche Pulverisation beim Singen, Schreien und Husten. Mit diesen kleinsten Tropfen von Mundsekreten, Bronchien- und Lungensekreten (auch der Nasensekrete beim Niesen) gehen lebensfähige und giftige Bakterien in die Luft über und schweben längere Zeit in derselben, ohne auszutrocknen. In Folge dessen bildet sich für gewisse Infektionen eine inficirte Atmosphäre um den kranken Menschen herum. Die Bedeutung dieser Art der Infektion kann man am besten aus der merkwürdigen Schnelligkeit beurtheilen, mit welcher die Influenzaepidemieen unter gewissen Bedingungen ganze Städte — binnen einigen Tagen oder sogar Stunden — ergreifen, indem sie die ganze Stadtatmosphäre inficiren. Ausser Influenza ist eine solche Verbreitung möglich für Schwindsucht, Lepra, Pneumonie und einige Formen der Pest.

Pettenkofer's Schule brachte den Boden mit der Verbreitung einiger Krankheiten in Verbindung. In der That wurden in demselben Milzbrandkeime, Tetanuskeime und Keime der Pasteur'schen Septikämie oder des malignen Oedems gefunden. Pettenkofer bemühte sich ausserdem, den Zusammenhang zwischen Cholera und Typhus mit der Niveauhöhe des Grundwassers statistisch nachzuweisen. Koch's Schule leugnet diesen Zusammenhang entschieden ab. Wir müssen bemerken, dass das Grundwasser ganz bakterienfrei ist; dass der Boden, welcher eine grosse Menge von Bakterien in seinen höheren Schichten enthält, für sie ein undurchgängliches Filtrum bildet; dass die höheren Bodenschichten, in welchen oxydirende Bakterien vorherrschen, eine grosse desinficirende Eigenschaft in Bezug auf krankheitserregende Bakterien äussern. Aber alles das kann natürlich die Bedeutung der richtig festgestellten epidemiologi-

schen Thatsachen nicht widerlegen, z. B. dass die Typhusbakterien jahrelang ihre ansteckende Eigenschaft im Boden bewahren können. Die Bakteriologie hat diese Thatsache noch nicht erklärt. Was nun die Bedeutung des Sinkens des Grundwassers anbelangt, so giebt es Thatsachen, die beweisen, dass z. B. die Cholerabakterien virulenter werden, wenn sie sich an das Leben in koncentrirteren Salzlösungen gewöhnt haben[1]).

Das Wasser wird als Hauptfaktor bei Verbreitung der Cholera und des Typhus betrachtet und es wurden in der That die Choleravibrionen mehrmals darin gefunden. Wir werden bald sehen, unter welchen Bedingungen die Choleravibrionen, die gewöhnlich in Wasser rasch absterben, sich in demselben vermehren können. Nun wird für die bakteriologische Reinigung des Trinkwassers in grossem Maassstabe eine Filtration desselben durch Sandfilter angewandt, die an und für sich natürlich die Bakterien nicht zurückhalten können. Auf ihrer Oberfläche aber bilden sich Zoogloeen von unschädlichen Wasserbakterien, und diese Zoogloeen halten fast alle Keime des filtrirenden Wassers zurück. Da jedoch einige dieser Bakterien, auch die pathogenen, durchgehen können, bietet die Filtration keinen absoluten Schutz vor Infektion. Viel besser reinigen das Wasser kleine Thon- oder Kieselfilter, doch müssen sie oft gewechselt und gereinigt werden, da die Bakterien sie schnell durchwachsen.

Das Flusswasser z. B. hat die Eigenschaft, sich von den Bakterien von selbst zu reinigen. Ausserordentliche Bakterienverunreinigungen, welche in den Flüssen durch den Unrath der grossen Städte hervorgebracht werden, verschwinden binnen einigen Stunden im Laufe der Strömung. Die Hauptrolle in dieser Selbstreinigung der Flüsse spielt die bakterientödtende Wirkung des Lichts.

Ausser Wasser kann auch andere Nahrung eine Infektion übertragen. Dieser Weg der Infektion ist für Milzbrand und für die Tuberkulose konstatirt. Die Tuberkelbakterien gehen in die Milch und in die Butter der tuberkulösen Kühe über. Ausser diesen typischen Krankheiten kann die ungenügend erwärmte oder verdorbene Nahrung Vergiftung hervorrufen in Folge der Vermehrung verschiedener Bakterien in derselben; hierher gehören Botulismus, Kindercholera und Herbstdurchfälle.

---

1) Gamaleia, Du cholera virulent et de la genèse des epidémies. C. R. d. l. Soc. de Biologie. 29 Juillet. 1893.

Im Allgemeinen kann man sagen, dass die Verbreitung der Infektionen zu komplicirt ist, um sie einfach als durch das Trinkwasser oder den Tiefstand des Grundwassers bedingt zu bezeichnen. Einige Beispiele werden den besten Begriff von dieser Komplicirtheit geben.

Die Pest wird durch ein kurzes Stäbchen hervorgebracht, welches gegen Temperatur- und andere ungünstige Einflüsse wenig resistent ist und doch mitunter eine universelle Verbreitung erlangt. Die Pestepidemieen verbreiten sich unter Betheiligung dreier Faktoren: des Menschen, der Ratte und des Flohs. Ein kranker Mensch kann die Pestbakterien auf weite Entfernungen übertragen, aber Pestherde bilden sich nur durch Infektion der Ratten an dem gegebenen Ort. Die sich zerstreuenden erkrankten Ratten bewirken ein langsames, aber ununterbrochenes Wachsen der Pestherde. Von der Ratte werden die Pestbakterien durch den Floh auf den Menschen übertragen, weil der Floh, welcher sich mit dem Blut der verpesteten Ratten ernährt, viele lebende Pestbakterien in seinen Därmen enthält und gewöhnlich mit seinen Exkrementen diejenige Wunde auf der Haut der Ratte oder des Menschen beschmutzt, aus welcher er Blut saugt.

Der Choleravibrio ruft keine Epidemieen unter den Thieren hervor. Er findet günstige Bedingungen für seine Existenz nur in den Wänden des Dünndarms des Menschen. Er stirbt beim Austrocknen und kann sich in Wasser nicht vermehren. Allein es gelingt ihm doch eine universelle Verbreitung zu erlangen. Zu diesem Zweck tritt nach meinen Untersuchungen der Choleravibrio in Symbiose mit einer Bakterie aus der Art Streptothrix (Oospora oder Nocardia, wie man sie auch bezeichnet), indem er Cholerakerne bildet. Diese Kerne können sich sogar in dem reinsten Wasser vermehren und zur Verbreitung der Cholera dienen.

Sumpffieber — Malaria — hat ebenfalls einen sehr komplicirten Verbreitungsweg. Wie wir schon erwähnt haben, wird es durch einen Thierparasiten aus der Klasse der Protozoen, durch die sogenannte Haemamoeba malariae hervorgerufen, welche sich im Blute des kranken Menschen findet und zwar in den rothen Blutkörperchen. Da dieser Parasit nur im Blute des Menschen und in keinem anderen Theil des menschlichen Körpers, in keinem seiner Sekrete lebt, so kann er von kranken Menschen auf gesunde nur durch Uebertragung von Blut zu Blut übergehen. Als Ueberträger der Malariaparasiten erscheinen die Mücken. Neuere Untersuchungen haben dabei folgenden interessanten Mechanismus entdeckt. Indem die Mücken sich mit dem Blut ge-

sunder und kranker Menschen ernähren, füllen sie mit demselben ihren Darmkanal. Die Malariaparasiten bleiben aber nicht innerhalb des letzteren. Durch die Darmwände dringen sie in den Mückenkörper hinein, und von da aus treten sie in die Giftdrüse, die sie als ihren Aufenthaltsort auswählen. Die Giftdrüse der Mücke hat nun die Bestimmung, ein Gift zu bereiten, welches die Mücke unter die Haut des Menschen bringt, um dieselbe unempfindlich zu machen, während sie das Menschenblut saugt. Mit diesem Gift dringt der Malariaparasit in das Blut des gesunden Menschen ein. —

Sie sehen, wie sinnreich die Vorrichtungen der Mikroben sind, um in den menschlichen Organismus zu gelangen. Und in der That haben, dank der Zweckmässigkeit dieser Vorrichtungen, die krankheitserregenden Bakterien schon mehrmals in der Geschichte der Menschheit die Welt überfluthet, sie mit Leichen erfüllt und im Ernst die Existenz der menschlichen Kultur bedroht. — Das Aussterben einiger Rassen geschieht auch jetzt noch unter dem überwiegenden Einfluss von krankheitserregenden Mikroben. —

Die Bakterien existiren auch auf der äusseren und inneren Oberfläche des gesunden menschlichen Körpers. Auf der Haut des Menschen giebt es immer Staphylococcus, Streptococcus und Tetragenus — die Eitererreger. Im Mund findet sich ausser einer Anzahl mehr oder weniger unschuldiger Bakterien oft der Pneumococcus, Streptococcus, Pseudodiphtheriebacillus und manchmal der Diphtheriebacillus. In der Nase findet sich der Streptococcus und nicht selten der Tuberkelbacillus. Im Magen und besonders in den Därmen giebt es sehr viele Bakterien, von denen der septische Vibrio und das Bacterium coli commune durch ihre Virulenz ausgezeichnet sind. —

Alles dies sind sehr wichtige Thatsachen, die beweisen, dass das einfache Eindringen der Bakterien in den menschlichen Organismus — sogar der krankheitserregenden — und eine Infektionserkrankung zwei verschiedene Dinge sind; dass ausser den pathogenen Bakterien noch ein anderer nothwendiger Faktor existirt, ohne welchen die Erkrankung nicht zu Stande kommt. Diesen zweiten Faktor bezeichnet man als Prädisposition, d. h. als die Fähigkeit, an einer gegebenen Infektionskrankheit zu erkranken. — Einige der Bedingungen, welche eine Prädisposition zu Infektionen hervorrufen, sind durch die Experimental-Bakteriologie schon bestimmt. —

Der Hunger prädisponirt zweifellos zu Infektionen. So werden

Tauben, die Hunger gelitten haben, geeignet, an Milzbrand zu erkranken, während die normalen Tauben dafür unempfindlich sind. —

Der Einfluss der Ermüdung ist nicht minder frappant. Sie vernichtet vollständig die Unempfindlichkeit der Thiere gegen Infektionen. Die Kälte wirkt in demselben Sinne. Durch Abkühlung kann man beim Huhn Milzbrand hervorrufen. Das Erwärmen eines Frosches vernichtet ebenfalls seine Unempfänglichkeit gegen Milzbrand und gegen Starrkrampf. Die Erkältung spielt eine nicht geringe Rolle in der klinischen Aetiologie der Infektionen. So z. B. wird ihr ein gewisser Einfluss in der Entstehung der kroupösen Pneumonie zugeschrieben. Der Bakteriologie gelang es bisher nicht, diesen Einfluss der Erkältung experimentell zu reproduciren, ich nehme daher von einer Erklärung derselben Abstand.

Verschiedene Vergiftungen, wie z. B. mit Zucker oder mit Produkten der Darmfäulniss, sind fähig, die Unempfindlichkeit gegen verschiedene Infektionen zu vermindern. Ebenso wirken zweifellos traumatische und alle anderen Veränderungen der lebenden Gewebe. Eine besondere Bedeutung haben die Verletzungen der äusseren Haut und der Schleimhäute, die in normalem Zustande zwischen den Bakterien und den lebenden Geweben eine Schranke bilden. Schliesslich erhöhen die ausserordentlich mannigfaltigen anderweitigen Erkrankungen die Empfindlichkeit gegen Infektionen.

Sie sehen, wie zahlreich und mannigfaltig die Bedingungen der Empfänglichkeit sind. Es ist ausserordentlich schwierig, sich dieselben klar zu machen. Aber in dieser Verlegenheit hilft uns dasjenige Grundprincip der Pathologie, dessen ich im Anfang der Vorlesung Erwähnung gethan habe und welches die Identität der Hauptgesetze des Lebens für Bakterienzellen und Thierzellen feststellt. — Es zeigt sich, dass alles, was durch Resistenzherabsetzung des Thieres erreicht wird, ebenfalls durch Erhöhung der Bakteriengiftigkeit erlangt werden kann. —

In Bezug auf die Infektionen theilt man gewöhnlich die Bakterien ein: in Saprophyten, die nur im todten Medium leben, und in Parasiten, die durch ihre Vermehrung in lebenden Organismen Erkrankungen hervorrufen. Nach dieser Definition sind die letzteren virulent, d. h. sie besitzen die Fähigkeit, Erkrankungen hervorzurufen: die Saprophyten aber besitzen diese Virulenz nicht.

Die Virulenz wurde lange Zeit als unveränderliche Eigenschaft der pathogenen Bakterien — als ihr beständiges Attribut — angesehen. Ein grosses Verdienst Pasteur's besteht in der Widerlegung dieser Meinung, die von Koch hartnäckig vertheidigt wurde, und in dem Beweise des umgekehrten Satzes, nämlich, dass die Virulenz der Bakterien den weitesten Schwankungen unterworfen ist und nach dem Willen des Experimentators verändert werden kann. Zuerst wies Pasteur an den Coccobacillen der Hühnercholera, dann an den Milzbrandbacillen nach, dass diese Bakterien ihre Giftigkeit ganz verlieren und in unschuldige Saprophyten verwandelt werden können, die eine Erkrankung hervorzurufen unfähig sind. Pasteur zeigte auch, dass zwischen diesen künstlichen saprophytischen Racen und den ursprünglichen pathogenen Arten eine ganze Reihe von Abstufungen, der Virulenz nach, liegt. Pasteur fand ausserdem, dass man den abgeschwächten Racen die schwindende Virulenz zurückerstatten kann: zu diesem Zweck genügt es, auf dieselben das Darwin'sche Princip des Uebergangs durch eine Reihe von empfänglichen und absterbenden Thieren anzuwenden. — Die Virulenz einer Bakterie, die das empfängliche Thier getödtet und sich in seinem Blut vermehrt hat, nimmt in so weit zu, dass diese Bakterie fähig wird, auch das bis dahin gegen sie unempfängliche Thier zu tödten. — Die fortschreitende Entwickelung der Bakteriologie hat ununterbrochen und tausende von Malen diese Sätze von Pasteur bestätigt. Die Methoden der Abschwächung und Verstärkung der Bakterienvirulenz sind bedeutend vervollkommnet, und man kann sagen, dass es keine virulente Bakterie giebt, die man nicht abschwächen kann, und keine saprophyte, die man nicht in eine giftige verwandeln könnte.

Die Möglichkeit der künstlichen Veränderung der Bakterienvirulenz lässt folgendes Princip feststellen: die Zunahme der Empfänglichkeit der Thiere ist vollständig und in allen ihren Aeusserungen der Erhöhung der Bakteriengiftigkeit gleichbedeutend. — Sowohl das Eine als das Andere äussert sich durch folgende Erscheinungen: durch Abnahme und Verschwinden der Lokalaffektionen, die durch Bakterien an der Stelle ihres Eindringens in den Thierorganismus hervorgebracht werden und durch die sich schnell steigernde Vermehrung der Bakterien im Blute.

In Anbetracht dieses Zusammenhanges zwischen der Empfäng-

lichkeit der Thiere und der Virulenz der Bakterien können wir die eine Frage statt der anderen stellen und in der nächsten Vorlesung zum Studium der Bakterienvirulenz übergehen.

Literatur der achten Vorlesung:

Bouchard, Traité de Pathologie générale. Tome II. 1896. — Flügge, Die Verbreitung der Phthise. Zeitschrift f. Hygiene. 1899. — Gamaleia, Aetiologie der Cholera vom Standpunkt der Experimental-Pathologie. 1893. — Hafkine, Maladies infectieuses des paramécies. Annales Pasteur. No. 3. 1890.

Neunte Vorlesung.

Bakteriengifte.

Die Giftigkeit der Bakterien ist durch die von denselben producirten Gifte bedingt. Beispiele der Bakteriengifte: das Gift der Diphtherie und der Tuberkulose. Primäre und sekundäre Gifte. Geschichte der bakteriellen Toxikologie. Das Studium der Fäulnissgifte. Ptomaine. Klassifikation und Beschreibung derselben. Toxikologische Bedeutung der Ptomaine und ihre biologische Rolle. Andere sekundäre Bakterienproteine. Die primären Gifte der Bakterien oder Toxine. Ihr Verhalten gegen Nukleoalbumine und Fermente. Ihre Aehnlichkeit mit koagulirenden Fermenten. Entstehung der Toxine. Ihre biologische Rolle. Allgemeiner Schluss.

Wie rufen die Bakterien eine Erkrankung hervor? Wodurch ist die Giftigkeit der pathogenen Bakterien bedingt? Diese Frage erscheint zur Zeit als von der Wissenschaft gelöst. Wie ich schon im Jahre 1892 formulirt habe, ist die Infektion eine Intoxikation, die von den in einem Thier lebenden Bakterien hervorgebracht wird. Die Bakterien können also Erkrankungen nur dadurch hervorrufen, dass sie, in einem Organismus lebend, fähig sind, Gifte zu bereiten, welche diesen Organismus schädigen. —

Die Bakteriengifte erhalten damit eine hervorragende Bedeutung in der Infektionslehre. Von besonderer Wichtigkeit sind zugleich die Fragen nach der chemischen Natur dieser Gifte, nach ihrer Entstehung und nach ihrer Wirkung auf den Thierorganismus. Diese drei Fragen sind, wie wir bald sehen werden, eng mit einander verbunden.

Bakteriengifte, d. h. die Lebensprodukte der Bakterien, sind im Stande, genau dieselbe Krankheit wie die lebenden pathogenen Bakterien hervorzurufen. —

So ruft das Diphtheriegift — das Filtrat einer Bac. diphtheriae-Kultur — bei Thieren dieselben Erscheinungen hervor, wie ein in ihrem Körper sich entwickelnder Diphtheriebacillus. Durch das Diphtherie-

gift kann man sowohl die Bildung der fibrinösen Exsudate hervorrufen, als auch eine tödtliche Vergiftung des Nervensystems mit ihren für verschiedene Thiere verschiedenen Symptomen, sowie eine chronische Vergiftung mit Gliederlähmung und Cachexie. Alles dies wird mittelst flüssiger Kulturprodukte erreicht, aus welchen die Bacillen mittelst eines Porcellanfiltrums, das keine Diphtheriebacillen durchlässt, entfernt sind.

Die Tuberkulose kann ebenfalls ohne Betheiligung der lebenden Bacillen reproducirt werden, aber dazu ist eine andere Methode nothwendig. Die Filtrate der tuberkulösen Kulturen liefern keine typische Erkrankung, dafür aber kann man alle tuberkulösen Affektionen — Bildung von Tuberkeln, ihren caseösen Zerfall oder die fibröse Umwandlung — und die tuberkulöse Cachexie leicht durch todte Tuberkelbacillen hervorrufen. — So oder anders gelingt es manchmal, mittelst sehr komplicirter Manipulationen aus den Bakterien ein Gift zu bekommen, welches seiner pathogenen Wirkung nach der der lebenden Bakterien ganz ähnlich ist. Dieses Gift kann man als Hauptgift, oder als primäres Gift, oder Toxin bezeichnen. Aber ausserdem kann man mittelst der Bakterien ein anderes Gift erhalten, welches sich von dem ersteren sowohl durch seine chemische Natur, als auch durch die toxikologische Wirkung unterscheidet. Dieses zweite Gift — das sekundäre — ruft nur irgend ein Symptom der Krankheit hervor, oder kann z. B. nur die Unempfänglichkeit für die gegebene Krankheit, aber keineswegs eine ihrer Aeusserungen, hervorrufen. — Die sekundären Gifte sind weit früher, als die ersteren, bekannt geworden.

Wie ich schon (S. 3) erwähnt habe, wurde die Fäulniss seit den ältesten Zeiten mit der Infektion verglichen, und man bemühte sich, die zweite durch die erste zu erklären. In den faulenden Stoffen suchte man Faktoren zu finden, welche die Infektion hervorriefen. Nach Haller, Spalanzani, Stich und Gaspard haben viele Gelehrte sich mit dieser Frage beschäftigt. Panum, Selmi, Gautier und Brieger hatten einen entscheidenden Einfluss auf die Entwickelung dieses Wissensgebietes. Es wurde bewiesen, dass bei der Fäulniss sich Alkaloide bilden. Da bei den pflanzlichen Alkaloiden ausserordentlich giftige Eigenschaften gefunden wurden, so war es natürlich, zu vermuthen, dass die Fäulnissalkaloide oder Ptomaine ebenfalls eine grosse toxikologische Bedeutung haben könnten. Die Ptomaine wurden isolirt und wiederholt ausführlich beschrieben. Wir werden dieselben besprechen, indem wir sie, ihrer Entstehung nach, in eine Anzahl

Gruppen theilen. Diese Gruppen sind folgende: 1. Protamin-, 2. Nuklein-, 3. Neurin-, 4. cyklische, 5. Amin- und 6. unbestimmte Alkaloide. Die erste Gruppe enthält Derivate derjenigen basischen Eiweissgruppe, die ich schon mehrmals erwähnt habe. Es sind nämlich Hexanbasen: Arginin, Lysatin und Histidin. Sie sind einerseits dem Kreatin und andererseits dem Harnstoff nahe verwandt. —

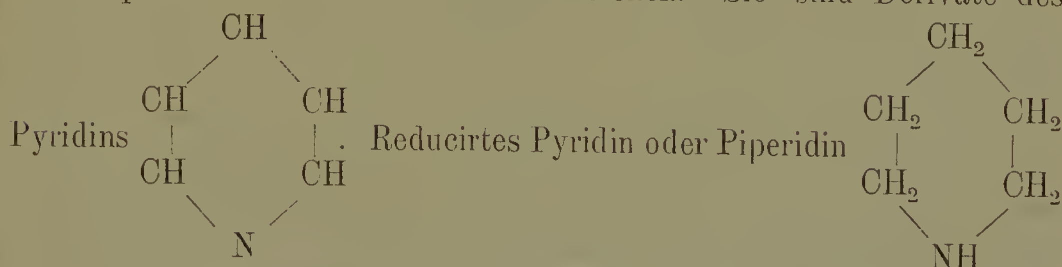
Zu dieser Gruppe gehört das Methylguanidin — ein Ptomain, welches in Reinkulturen der Cholera und des Vibrio Finkler-Prior gefunden ist.

Die Nukleinptomaine stammen von derjenigen basischen Gruppe ab, die sich in der Nukleinsäure befindet, das sind die Xanthinbasen: Adenin, Xanthin, Heteroxanthin und Guanin. Die Harnsäure steht ihnen, der Zusammensetzung nach, sehr nah. Xanthinbasen und ihre verschiedenen Derivate finden sich sowohl in den Pflanzen und Thieren, als auch in den Bakterienkulturen. —

Die Neurinptomaine, wie z. B. Cholin, Neurin, Muscarin, Midotoxin, erscheinen als Zersetzungsgrodukte der Lecithine oder richtiger der Protagone, die sich in allen lebenden Zellen finden. Sogar in reinster Nährlösung producirt Proteus vulgaris Cholin und Neurin. —

Die Mehrzahl der Ptomaine gehört zu den Diaminen und Aminen, die sich aus Eiweiss-Amidosäuren zugleich mit Ammoniak bilden. Hierzu gehören Trimethylamin, Aethylendiamin u. s. w.

Sehr interessant sind die cyklischen Ptomaine, da sie den wirklichen pflanzlichen Alkaloiden nahe stehen. Sie sind Derivate des



ist der Kern der pflanzlichen Alkaloide: Coniin, Tropin, Nicotin, Cocain. Piperidin kann aus Diaminen oder Amiden mittelst Synthese erhalten werden. Andererseits ist auch eine Beziehung dieser Ptomaine zu dem aromatischen Eiweissmolekül, d. h. zum Tyrosin, möglich.

Schliesslich kann man in der letzten Gruppe alle Ptomaine der früheren Autoren zusammenfassen: das Sepsin von Schmiedeberg und Bergmann, das Cinoidin von Bence Jones und Dupré, das Ptomaconiin Sonnenschein's und viele Ptomaine Selmi's. Ihre Struktur ist unbekannt. Hierzu gehören auch die interessanten Pto-

maine, in welche die pflanzlichen Alkaloide durch Fäulniss verwandelt werden. Die ersteren unterscheiden sich von den letzteren durch die vollständige Abwesenheit der toxischen Eigenschaften.

Indem wir alles Gesagte resumiren, sehen wir, dass die Ptomaine sich bei der Metamorphose der Eiweissstoffe und anderer komplicirterer Bestandtheile der Bakterienzelle — der Protamine und Nucleine — bilden. Die zu ihnen führenden Processe sind grösstentheils einfache Hydratationen und Gährungen; in seltenen Fällen kommt zu dieser Spaltung noch die sekundäre Synthese hinzu.

Worin besteht nun die physiologische Rolle der Ptomaine?

Zwar sind wir zur Zeit weit davon entfernt, Infektionen durch Ptomaine erklären zu wollen, allein zweifellos ist, dass viele Ptomaine eine ausgeprägte toxische Wirkung besitzen. Vom toxicologischen Standpunkt können die Ptomaine in drei Typen eingetheilt werden: Typus des Curarins, des Coffeins und Typus des Guanidins oder Ammoniaks.

Bei Vergiftung mit verdorbenen Lebensmitteln — mit Fleisch, Wurst, Fisch u. s. w. — entwickeln sich Symptome, die durch die Einführung ähnlicher Ptomaine erklärt werden können; allein vom Standpunkt der allgemeinen Physiologie und Bakteriologie haben diese toxicologische Untersuchungen keine Bedeutung, da man die Rolle der Ptomaine nicht durch ihre Wirkung auf das Nervensystem der höheren Thiere bestimmen kann.

Die celluläre Toxicologie der Ptomaine — die man erst vor kurzer Zeit angefangen hat zu studiren — bietet ein grosses Interesse dar.

Ich übergehe einstweilen die Frage, zu der wir später zurückkehren werden, nämlich, ob die Ptomaine Vaccine des entsprechenden Mikroben sind. Ich werde auch bei der Betheiligung der Ptomaine an dem Aufbau des Bakterienkörpers, wo sie als Material der schöpferischen Synthese erscheinen, nicht verweilen; ich will nur auf diejenigen Untersuchungen hinweisen, welche die physiologische Rolle der Ptomaine mit den Funktionen der Zellen und mit der Wirkung der Alkaloide in Verbindung zu bringen suchen.

Indem Coffein d. h. Methylxanthin, und viele Ptomaine der Amingruppe (Trimethylamin, Aethylamin u. s. w.) in starker Koncentration auf Bakterien einwirken, rufen sie in denselben eine Chromatolyse hervor, d. h. sie entziehen den Bakterien Nuclein und verbinden sich mit demselben. Wenn dieselben Substanzen in

schwacher Koncentration auf wachsende Bakterien einwirken, bedingen sie das Auftreten der Involutionsformen. Dieselben Involutionsformen bilden sich in alten Kulturen, in denen sich verschiedene Lebensprodukte der Bakterien angehäuft haben. In sehr geringen Quantitäten dienen diese Stoffe wahrscheinlich zur Anregung der Zellenthätigkeit, indem sie in dem Protoplasma die Kernelemente auflösen. Bekanntlich befinden sich im Kern im latenten inaktiven Zustande diejenigen Kräfte, welche, indem sie in das Protoplasma übergehen, das letztere zwingen, diese oder jene Funktionen zu erfüllen. Zum Uebergang dieser Kräfte in den aktiven Zustand sind Erreger erforderlich. Da das Chromatin ein saurer Körper ist und hauptsächlich aus Nucleinsäure besteht, so sind zu seiner Auflösung Basen nothwendig. Die Ptomaine erscheinen nun als einer dieser Erreger der Zellthätigkeit, indem sie das saure Nuclein in Bewegung bringen und auflösen. Auch die Pflanzenbasenalkaloide verdanken ihre Wirkung ihrer Wahlverwandtschaft zu diesen oder jenen Chromatinelementen der einen oder der anderen Nervenzelle.

Ausser den Ptomainen giebt es auch andere sekundäre Bakteriengifte; das sind die sogenannten Bakterienproteine Buchner's, welche, wie z. B. Tuberkulin, durch Kochen dem Bakterienleib entzogen werden. Bakterienproteine, aus verschiedenen Bakterien erhalten, zeigen viele gemeinsame Eigenschaften. Sie besitzen alle die Eigenschaft der positiven Chemotaxis, verstärken den Lymphstrom, rufen allgemeine und lokale Reaktion bei den Tuberkelkranken hervor und vermindern die Coagulationsfähigkeit des Blutes. Bakterienproteine sind nichts anderes als ein Gemisch von verschiedenen Zersetzungsprodukten des Bakterienkörpers, und ihre wirksamen Principien werden sich wahrscheinlich als die gleichen Ptomaine erweisen. Am meisten interessant sind natürlich die primären Bakteriengifte. Ihren chemischen Eigenschaften nach, insoweit die letzteren erforscht werden können, sind diese Gifte keine Eiweisskörper, wie Brieger und Fraenkel vermuthet haben, sondern weit komplicirtere Substanzen, wie z. B. Nucleoalbumine. Nach der ungewöhnlichen Energie ihrer Wirkung in geringen Mengen, nach ihrer Labilität und ihrem Verhalten gegen Erwärmung, nach ihrer Eigenschaft, von indifferenten Stoffen mitgezogen zu werden, sind diese Gifte den Fermenten ähnlich. Bis jetzt aber hatte dieser Vergleich der Bakteriengifte mit den Fermenten keine feste Grundlage, weil wie wir wissen, die Hauptcharakteristik der Fermente in der von ihnen vermittelten chemischen

Wirkung besteht. Eine chemische Wirkung der Gifte kannten wir nicht, wir wussten nur, dass dieselbe in Hydratation besteht. Jetzt aber, nachdem unsere Kenntnisse über Fermente sich erweitert haben, können wir mit einer gewissen Bestimmtheit sagen, zu welcher Klasse der Fermente die Bakteriengifte ihrer Wirkung nach gehören.

Schon lange wird auf die Analogie der Infektionen mit den Coagulationsprocessen des Blutes hingewiesen. Wooldridge war von dieser Analogie so sehr überzeugt, dass er sich bemühte, durch Einwirkung auf Fibrinogen Thiere gegen den Milzbrand zu immunisiren, und das gelang ihm auch. Freund und Grosez haben eine Reihe von interessanten Versuchen über die Beziehung zwischen der Vergiftung mit Diphtheriegift und der Coagulation des Blutes ausgeführt. Sie zeigten, dass Histon und auch zwei Albumosen — von denen die eine im Thymusauszug nach dem Ausfällen des Nucleogistons und die andere in alkalischer Nucleinlösung nach ihrer Fällung durch Säure erhalten wird — die Eigenschaft haben, nicht nur die Coagulation des Blutes zu verhindern, sondern auch die Diphtherieintoxikation zu verhüten.

Es giebt aber auch direkte Beweise für die coagulirende Wirkung der Bakteriengifte. Schon Davaine bemerkte, dass die rothen Blutkörperchen beim Milzbrand zu Haufen zusammenkleben. Indem Pasteur die Milzbrandkulturen abfiltrirte, wies er in denselben die Anwesenheit von Diastase, welche die rothen Blutkörperchen agglutinirt, nach. Bei zwei Septikämieformen, nämlich bei der Vibrio- der Tauben und bei der Pneumococcus-Septikämie der Kaninchen, konstatirte ich im Blut der gestorbenen Thiere die Bildung von feinen Gerinnseln aus rothen Blutkörperchen. Zwei Pflanzengifte — Ricin und Abrin —, die allen ihren Eigenschaften nach den Bakterientoxinen ganz ähnlich sind, bringen im Blute in vitro eine ausserordentlich charakteristische Agglutination der rothen Blutkörperchen hervor. Diese Agglutination ist mit der Giftigkeit des Ricins und Abrins eng verbunden, da sie in dem Blute der unempfänglichen Thiere oder unter dem Einfluss des Heilserums nicht zu Stande kommt.

Alle diese Thatsachen sprechen dafür, dass die Toxine zu der Klasse der coagulirenden Fermente gehören. Dasselbe bezeugt auch die ausserordentliche Energie ihrer Wirkung, mit welcher von allen Fermenten sich nur die Kraft des Labferments vergleichen kann. Die verhältnissmässige Stabilität der Toxine in Bezug auf Temperatur findet schliesslich eine Parallele in der Stabilität einiger Chymosine.

Die coagulirende Wirkung auf Blut und hauptsächlich auf rothe Blutkörperchen äussert sich nur bei einigen Toxinen. Eine solche Wirkung haben nämlich ausser den erwähnten pflanzlichen Fermenten die Gifte derjenigen Bakterien, die sich im Blute der Thiere vermehren und das hervorrufen, was die Bakteriologen als Septikämie bezeichnen. Hierzu gehören: die Bakteridie des Milzbrandes, der Geflügelvibrio, der Pneumococcus u. s. w. Gifte anderer Bakterien, die im Blut nicht leben, haben scheinbar eine solche Wirkung nicht. Dieser Unterschied ist übrigens nicht wesentlich, da wir wissen, dass man die Mehrzahl der Bakterien dazu bringen kann, im Blute der Thiere zu leben, sowie man, indem man die Art der Nahrung ändert, die Abscheidung dieser oder anderer Fermente hervorrufen kann. Es giebt aber Gifte, wie z. B. das Diphtheriegift und besonders das Tetanusgift, welche eine hervorragende Wirkung auf das Nervensystem ausüben. Man kann annehmen, dass diese Gifte die Eigenschaft haben, vor Allem den Inhalt dieser oder jener Nervenzellen zu coaguliren. Wir werden bald sehen, wie eine solche Wahlverwandtschaft erklärt wird.

Was nun die Entstehung der Toxine anbelangt, so zweifelt jetzt Niemand mehr, dass sie aus dem Bakterienkörper entstehen, wie ich bereits im Jahre 1889 festgestellt habe, und nicht ein Produkt der Veränderung des Nahrungseiweisses sind. — Bakteriengifte werden von Bakterien auf synthetischem Wege producirt und können auch beim Leben der Bakterien in eiweissfreiem Medium bereitet werden. Ebenso verhält es sich mit den Toxinen, wenn sie koagulirende Fermente der Bakterien darstellen, weil die Fermente synthetische Produkte der lebenden Zellen sind. Die Abscheidung der Gifte durch Bakterien hängt natürlich von der Art ihrer Nahrung ab. So z. B. produciren die Diphtheriebacillen, wenn sie in einer Peptonlösung leben, die mittelst des Pepsins aus dem Schweinemagen hergestellt ist, viel mehr Gift, als wenn sie sich mit verschiedenen Albumosen ernähren, die unter dem Namen der Peptone verkauft werden. Aber diese Thatsache stellt keine Abweichung von dem allgemeinen Gesetz der Bereitung der Fermente dar, welche in gewissen Grenzen von der Art der Nahrung abhängt. In Zusammenhang mit diesem Gesetz steht die schon früher erwähnte Thatsache der fortschreitenden Bakteriengiftigkeit, die durch den Durchgang durch den absterbenden Thierkörper hervorgerufen wird. Indem die Bakterien sich allmählich gewöhnen, sich mit dem gegebenen Blut zu er-

nähren, bereiten sie in immer grösserer Menge das blutkoagulirende Ferment des Toxins.

Unsere Lehre von den Bakteriengiften, als von koagulirenden Fermenten, zeigt aber eine sehr wesentliche Lücke. Wir kennen die Rolle der Gifte in den Infektionen: vermöge ihrer Gifte rufen die Bakterien Krankheiten hervor. Aber welche Bedeutung haben die Gifte für die Bakterien selbst? Zu welchem Zweck produciren die Bakterien Toxine? Natürlich nicht, um Thiere zu tödten, weil die lebenden Wesen nicht für die Lebenszwecke anderer, sondern stets für sich, ihrer eigenen Zwecke halber leben. So producirt der Diphtheriebacillus Gift, nicht um die Nervenzellen des Thieres, in denen er niemals lebt, zu afficiren, sondern um seine eigenen Bedürfnisse zu befriedigen. — Wozu dienen also die Bakteriengifte? — Diese Frage halte ich für so wesentlich, dass ich wahrscheinlich auf meine Theorie der koagulirenden Wirkung der Toxine verzichtet hätte, wenn sie keine befriedigende Antwort auf diese Frage geben könnte. Aber sie kann diese Antwort geben.

Natürlich scheiden die Bakterien Gifte ab, nicht um das Blut oder das Protoplasma der Nervenzellen der Thiere zu koaguliren. — Beim Labferment haben wir schon kennen gelernt, hinter der koagulirenden Wirkung auf Casein eine andere, sehr wesentliche Rolle der koagulirenden Fermente zu finden. Diese Fermente dienen zur Assimilation, zur schöpferischen Synthese der Eiweisskörper des gegebenen Organismus. So dienen auch die Bakteriengifte zur Ernährung der Bakterien, zur Synthese ihrer speciellen Eiweisssubstanzen, zur Assimilation der Eiweissstoffe von denselben in ihrem todten oder lebenden Nährmedium. Daher ist es begreiflich, dass die Bakterien, indem sie sich gewöhnen, in einem gewissen Medium zu leben und das von diesem Medium gelieferte Nährmaterial zu assimiliren, in grösserer Menge das entsprechende Assimilationsferment, d. h. das Gift, abscheiden und giftiger werden. — Andererseits beobachtet man oft, dass Bakterien, die sich an ein saprophytisches Leben gewöhnen und in einer Reihe von Generationen das leblose Material assimiliren, aufhören, Gifte abzuscheiden, d. h. ihre Virulenz verlieren.

In streng chemischem Sinne kennen wir einstweilen nur zwei synthetische Fermente: das Chymosin und dasjenige, welches Traubenzucker in Maltose verwandelt. Koagulirende Fermente dagegen kennen wir sehr viele, sie spielen eine wichtige Rolle im Leben aller Organismen. So koagulirt bei höheren Thieren das Blut unter dem Ein-

fluss von Fibrinferment, die Muskeln kontrahiren sich bei Einwirkung des Myosinferments u. s. w.

Später werden wir eine Reihe von Fermenten kennen lernen, welche das Protoplasma verschiedener Bakterien koaguliren —; so agglutinirt das Blutserum der Typhuskranken die Typhusbacillen. Welche chemische Bedeutung alle diese koagulirenden Fermente haben, wissen wir noch nicht genau. Wir wissen auch nicht, ob sie alle eine Wirkung auf Peptone ausüben, oder nur zur Ueberführung dieses oder jenes Materials in einen unlöslichen Zustand, vielleicht zur Bildung des organisirten Stoffes dienen.

Wir befinden uns einstweilen auf der ersten Stufe des Verständnisses für den Mechanismus der synthetischen Processe in den lebenden Zellen. Jedenfalls zweifellos ist jedoch, dass die coagulirenden Fermente ausserordentlich mannigfaltig sind und sich nach denjenigen Stoffen unterscheiden, auf die sie einwirken können. Man darf sich dabei nicht wundern, dass die Toxine der Bakterien typische Vergiftungen hervorrufen. Wenn sie auf den Thierorganismus einwirken, so üben sie nur auf die ihnen entsprechenden Stoffe einen Einfluss aus.

Plastische Coagulationsfermente werden gewöhnlich von decoagulirenden, zerstörenden Fermenten begleitet. So scheidet sich das Chymosin zusammen mit Pepsin im Magen, mit Trypsin im Pankreas ab. In dem Saft der Carica Papaia finden sich Chymosin und Papain. Wir werden bald sehen, dass auch die Thierzellen sowohl coagulirende, als auch Bakterien auflösende Fermente bereiten können. Es fragt sich nun, ob die synthetischen Fermente der Bakterien entsprechende Decoagulationsfermente haben, und worin ihre Bedeutung für die Infectionen besteht. Die Lösung dieser Fragen wollen wir auf die folgenden Vorlesungen verschieben, sobald wir uns näher mit dem Infectionsprocess vertraut gemacht haben.

Indem wir schliesslich zur Frage nach der chemischen Natur der Toxine zurückkehren, erhalten wir zwei Antworten auf dieselbe, zwei verschiedene Definitionen der Bakteriengifte: die chemische Untersuchung sagt nur, dass nach ihrem Entstehen aus Bakterienkernen, nach ihren allgemeinen Reactionen, nach ihrer leichten Zerlegbarkeit, nach ihrem Phosphorgehalt — die Toxine den Nucleoalbuminen zugezählt werden müssen; die experimentelle Untersuchung aber führt zu dem Schluss, dass sie zu den coagulirenden Fermenten gehören. Zwischen diesen beiden Lösungen giebt es keinen Widerspruch.

Die chemische Natur der Fermente ist uns im Allgemeinen unbekannt, aber eine ganze Reihe von Erwägungen deutet auf ihre Verwandtschaft mit den Nucleoalbuminen hin. Hier steht in erster Linie, wie wir schon oben gezeigt haben und später noch näher auseinandersetzen werden, die Complicirtheit der Fermentzusammensetzung. Fermente sind zweifellos complicirte Körper, die sowohl eine Mineralbasis, als auch Elemente desjenigen Stoffes, auf den sie einwirken, und schliesslich eine ihnen allen gemeinsame Centralgruppe enthalten, welche all diese verschiedenartigen Elemente vereinigt. Einer solchen Vorstellung über Fermente entsprechen am meisten die allen Zellen gemeinsamen Stoffe, die Nucleoalbumine.

Literatur der neunten Vorlesung:

Gamaleia, Les poisons bacteriens. Paris 1892. — Derselbe, Beiträge zur Toxikologie des Coffeïns. Siehe Anhang 4. — Gautier, Les toxines microbiennes et animales. Paris 1896.

Zehnte Vorlesung.

Schutzimpfungen.

Infektion — Kampf verschiedenartiger Zellen. Gesetze der Selbstvertheidigung und der Einheit des Lebens. Komplicirtheit der Bakteriologie der Thiere. Die aus ihr erworbenen wichtigen Resultate. Geschichte der Frage über erworbene Immunität. Zwei Hauptperioden dieser Geschichte. Erste Periode. Das Nichtwiederauftreten einiger Infektionen und seine praktische Ausnutzung. Das ferne Alterthum. Die Bedeutung der Pandemität der Blattern und ihrer Narben. Der Gebrauch des „Kaufens". Chinesische Entdeckungen. — Die Hautinokulation. Gatti und Sutton. Mängel der Inokulation. Jenner. Seine Nachahmer. Pasteur. Entdeckung der abgeschwächten Bakterien. Vaccine der Hühnercholera. Chemische Theorien der Vaccination. Pasteur's Versuche. Chauveau's Meinung. Chemische Theorie von Toussaint. Die Entdeckung der Milzbrandimpfung von Pasteur. Schweinerothlauf. Hundswuth. Die Schwierigkeit des Studiums. Allgemeine Principien der experimentellen Bakteriologie. Die Grundlagen der Impfungen gegen Hundswuth. Der Einfluss der Pasteur'schen Methode auf die Entwickelung der Bakteriologie. Das allgemeine Interesse an der Frage über erworbene Immunität. Verschiedene Richtungen in der Untersuchung derselben.

Nach unserer Definition ist also die Infection eine Art des Biophagismus. Vom Standpunkt der Bakterie ist die Infektion eine Ernährung mit der Gewebeflüssigkeit des Thieres, Assimilation derselben mittelst synthetischer Fermente. Vom Standpunkt des Thieres ist die Infection eine Vergiftung mit Bakteriengift, welches Blut, Lymphe, Protoplasma oder das Chromatin der Zellen coagulirt. Das Grundgesetz der Biologie — das Gesetz der Selbstvertheidigung — weist im Voraus darauf hin, dass die Thierzellen beim Eindringen der Bakterien nicht theilnahmslos bleiben können. Das zweite Grundgesetz — das Princip der Einheit des Lebens — lässt vermuthen, dass die Thierzellen in diesem Kampf sich derselben Mittel bedienen werden, wie die Bakterien, d. h. der Fermente. In den vorigen Vorlesungen haben

wir uns mit allem Wesentlichen vertraut gemacht, was der Wissenschaft über die Eigenschaften und das Leben der Bakterien im lebenden oder todten Medium bekannt ist. Jetzt müssen wir diejenigen Eigenschaften der Thierzellen studiren, die sich bei den Infektionen äussern, und zwar werden wir sie auf Grund unserer Kenntnisse mittelst derselben Methoden studiren, die wir an den Bakterien ausgearbeitet haben, so dass wir mit vollem Rechte diesen neuen Theil unserer Wissenschaft als Bakteriologie der Thiere bezeichnen können. Selbstverständlich ist dieser neue Theil sehr komplicirt: der Thierorganismus besteht aus verschiedenartigen Typen der Zellen, die — abgesehen von den für jeden Typus speciellen Lebensprincipien — noch dem gemeinsamen Gesetz der Solidarität unterworfen sind. Allein ungeachtet dieser Komplicirtheit ihres Objekts, gelang es der experimentellen Bakteriologie, wie Sie bald sehen werden, viele wichtige und interessante Thatsachen zu entdecken. Die geschichtlichen Bedingungen der Entwicklung unserer Wissenschaft haben es zu Wege gebracht, dass all ihre wesentlichen Erwerbungen um die Frage über die erworbene Immunität gruppirt sind. Die Lehre von der künstlichen Immunität, welche im fernen Alterthm zugleich mit der Inokulation gegen Pocken entstanden, dank der grossen Entdeckung Jenner's ein schätzbares Palladium der Menschheit geworden ist und mit Pasteur die Bedeutung eines allgemeinen Princips des Schutzes gegen Infektionskrankheiten erworben hat, hat durch die Serotherapie eine neue und grosse Bedeutung bekommen: sie hat alle specifischen Kurmethoden der Infektionen umfasst. Die ganze tausendjährige Geschichte dieser Lehre kann in zwei Perioden getheilt werden. Die erste beginnt mit der Feststellung der Thatsache, dass einige Infektionskrankheiten dasselbe Individuum nicht zum zweiten Male befallen und hat zu verschiedenen Methoden für die praktische Ausnutzung dieser Beobachtung geführt. Ungeachtet aller ihrer Mannigfaltigkeit sind alle diese Methoden auf einem und demselben Princip begründet — auf der Abschwächung der Virulenz des ansteckenden Princips. Um das Nichtwiederbefallenwerden, die Immunität, die sich gleich nach der ersten Erkrankung entwickelt, dazu zu benutzen, eine spätere tödtliche Infektion zu verhüten, war es erforderlich, diese erste Erkrankung zu einer unschuldigen und ungefährlichen zu machen, so dass sie eine abgeschwächte Form der Krankheit darstellte. Dieser abgeschwächten Form wurde eben in der ganzen ersten Periode der Geschichte der Immunisirung nachgeforscht: von den Inoculatoren der

Pocken an bis zu Pasteur. Jenner hat diese Aufgabe für die Pocken gelöst, indem er den letzteren die ungefährliche Erkrankung an Vaccin-cow-pox entgegenstellte. Pasteur hat eine allgemeinere Lösung der Frage gegeben, indem er die Bedeutung der abgeschwächten Bakterien erkannte und Methoden für ihre Abschwächung ersann. Aber sowohl bei Pasteur, als auch bei Jenner finden wir eigentlich dasselbe Princip der Attenuation, welches schon dem fernen Alterthum bekannt war.

Ein neues und fruchtbares Princip wurde in der zweiten Periode der Geschichte der Immunisirung entdeckt, — das Princip der Heilbarkeit von Infektionskrankheiten durch denselben Mechanismus und durch dieselben Stoffe, welche bei natürlicher Heilung der Krankheiten eine Rolle spielen, nämlich durch die Gewebsflüssigkeiten und das Serum der geheilten Thiere, d. h. das Princip der Serotherapie. Betrachten wir diesen Geschichtsabschnitt etwas ausführlicher.

Der Anfang ist von dem Nebel der Vergangenheit umgeben. — Indem die Menschheit von zahlreichen und tödtlichen Infektionskrankheiten decimirt wurde, hat sie eine rauhe Schule durchgemacht, welche sie belehrte und nöthigte, gewisse Thatsachen zu schätzen, nämlich diejenigen, die einen ungleichen individuellen Widerstand gegen Ansteckungen erkennen liessen. Die Immunität, die gleich nach der ersten Afficirung mit Pocken erzielt wurde, lenkte ganz besonders die Aufmerksamkeit auf sich. — Die Pocken, die sehr lange die Hauptplage der Menschheit bildeten, waren besonders geeignet, den Wegfall von Recidiven zu konstatiren und diese Thatsache zu benutzen. Ihre allgemeine Verbreitung hat um so grössere Aufmerksamkeit auf die wenigen Individuen gelenkt, die von ihnen sogar während der schrecklichsten Epidemien verschont blieben. Diese für Pocken unempfänglichen Personen waren sämmtlich durch unvertilgbare Narben auf ihrem Gesicht — Spuren der früheren Erkrankung an Pocken — gekennzeichnet. Nachdem diese Thatsache des Ausbleibens der Pockenrecidive erkannt war, kam man zu der Einsicht, dass die Immunität nicht nur nach einer gefährlichen, das Leben bedrohenden Krankheit, sondern auch nach leichten abgeschwächten Formen derselben eintritt. Diese Thatsache bildete den Ausgang für den ersten praktischen Schritt auf dem Wege der Immunisirung. Da die Menschen nicht im Stande waren, die Pocken durch irgend eins der gebräuchlichen Arzneimittel mit Erfolg zu bekämpfen und nirgends einen Zufluchtsort fanden, der Schutz vor der allgemein verbreiteten Krankheit bot, traten sie

kühn dem Uebel entgegen. — Sie zogen es vor, freiwillig die Pockenerkrankung in ihrer abgeschwächten Form durchzumachen, als das ganze Leben unter der Drohung des unvermeidlichen — nicht vorauszusehenden und tödtlichen — Befallenwerdens zu stehen. So hat in einigen Gegenden der Gebrauch „des Kaufens" Platz gegriffen. Man hat verhältnissmässig schwache Pockenepidemien benutzt, um bei den Kranken diese leichte Form der Krankheit hervorzurufen, indem man die Infektion herbeiführte. Wie Sie sehen, war dies gewissermaassen die erste Anwendung der Attenuationsmethode. Aber das Kaufen war ein unsicheres und gefährliches Mittel. Es kam vor, dass die Käufer von den Verkäufern nicht angesteckt wurden, sondern von anderen Kranken eine gefährliche Erkrankung erhielten. Es kam auch vor, dass die leichte Krankheitsform der Verkäufer bei den Käufern sich in eine tödtliche Infektion verwandelte. — Dann hat man sich bemüht, die Ansteckung zu erleichtern, um stets die gewünschte Form zu kaufen. Nachdem die chinesischen Aerzte vor 3000 Jahren erkannt hatten, dass der Erreger der Pockeninfektion in den Pusteln und den sie bedeckenden Krusten zu suchen sei und dass dieser Erreger in den menschlichen Organismus durch die Athmungswege eindringt, haben sie die Pocken mittelst ausgetrockneter Krusten, die sie auf die Nase des Patienten legten, eingeimpft. — Diese Methode führte zu der Beobachtung, dass die Pocken nicht nur durch die Athmung, sondern auch durch die Haut — bei Verletzung der Epidermis — übertragen werden können. — Es zeigte sich, dass die auf dem Hautwege eingeimpften Pocken die gesuchte Eigenschaft der verhältnissmässigen Unschädlichkeit gegenüber der natürlichen Erkrankung besitzen. — Die Hautimpfung rief oft nur eine Lokalerkrankung — eine Pustel — hervor, der keine weitere Allgemeinerkrankung folgte. Häufiger aber ging die lokale Pustelbildung nur dem allgemeinen pustulösen Ausschlage voran. Doch traten für gewöhnlich die Pusteln disseminirt auf und erwiesen sich als ungefährlich. Diese Vorzüge der Inokulation haben sie unter allen asiatischen Völkern verbreitet.

Im 18. Jahrhundert wurde sie nach Europa gebracht, wo sie in allen civilisirten Ländern angenommen und von berühmten Inoculatoren, wie Gatti und Sutton, vervollkommnet wurde. Man verwarf die komplicirten und nutzlosen Vorbereitungskuren, die der Aberglaube der alten Zeit für unumgänglich nothwendig hielt. Man hörte auf, die Patienten durch vorhergehendes Hungern und Aderlassen,

durch langwierige Eiterung zu schwächen. Sutton erfand den Lancetstich. Mit diesen Vervollkommnungen stellte die Inoculation zwar eine geringere Gefahr für die zu impfenden Personen dar, allein es haftete ihr noch ein bedenklicher Fehler an: die eingeimpfte Krankheit war ebenso gefährlich, wie die spontane Pockenerkrankung, und konnte mittelst Uebertragung auf die Umgebung ebenso gefährliche Formen annehmen, wie diese. Jeder Geimpfte bildete somit eine neue Quelle der Infektion und eine Bedrohung der Umgebung. Anstatt die Pockenpandemie zu bekämpfen, hat die Inoculation sie ununterbrochen unterstützt. Allein, eben diese pandemische Verbreitung der Pocken und die allgemeine Verbreitung der Inoculation haben die grosse Entdeckung Jenner's ermöglicht, welche für die Pocken das Ideal der Abschwächung erreichte.

Zur Zeit Jenner's existirte in Glocestershire und in den umgebenden Grafschaften eine besondere Krankheit der Milchkühe. Diese Krankheit war nicht gefährlich; sie blieb auf das Euter und die Zitzen der Kühe beschränkt, wo sich Pusteln bildeten, die sich häufig in Wunden verwandelten. Die Krankheit war sehr ansteckend: war sie in irgend einem Stall aufgetreten, so verschonte sie keines der vorhandenen Thiere. Sie afficirte auch das Personal in den inficirten Farmen, die Leute, welche die kranken Kühe behandeln und melken mussten. Bei dem Menschen blieb sie ebenfalls lokalisirt, Pusteln und Wunden bildeten sich hauptsächlich auf den Händen. Die Aetiologie dieser Krankheit war augenscheinlich nicht komplicirt und wurde bald für Alle klar. Man erkannte, dass der Krankheitserreger kein flüchtiger sein konnte, dass er von einer Kuh zur anderen durch die Leute, die sie melkten, übertragen wurde und dass er beim Uebertragen auch die Menschen afficiren konnte. Aber die Krankheit bot eine sehr auffallende Eigenthümlichkeit dar: sie trat nie mit Pocken zusammen auf. Man beobachtete, dass die Kuhkrankheit diejenigen nicht afficirte, die früher einer Pockeninoculation oder einer natürlichen Ansteckung mit denselben unterworfen gewesen, und die Unempfänglichkeit dieser Leute veranlasste die Besitzer der inficirten Farmen, dieselben für die Pflege der erkrankten Kühe heranzuziehen. Andererseits wurde die Aufmerksamkeit auf eine andere Unvereinbarkeit gelenkt. Man bemerkte, dass die Inoculation niemals an den Leuten gelang, die an der Kuhkrankheit gelitten hatten. Diese Leute erkrankten auch nicht an natürlichen Pocken. Sogar im Volke existirte die Meinung, dass die Kuhkrankheit vor den Pocken schütze.

Diese Meinung hat einige vereinzelte Versuche hervorgerufen, die gemachte Beobachtung praktisch zu benutzen (Farmer Jesty).

Auf alle diese Thatsachen, die er 17 Jahre hindurch studirte, hat Jenner seine Vaccinationsmethode begründet. Es gelang ihm, die Kuhkrankheit oder das Vaccein von Hand zu Hand bei den Kindern zu übertragen. Er wies nach, dass dasselbe dabei immer unschädlich und wirksam bleibt. Er führte den Nachweis seiner Wirksamkeit eingeimpften Pocken gegenüber, die nach der Vaccination den Menschen nicht befielen. So hat Jenner der Menschheit eine sichere und unschädliche Methode der Pockenprophylaxis geschenkt und diese Methode bildet auch bis jetzt noch das schönste Beispiel einer Immunisirung mittelst abgeschwächten Krankheitsgiftes.

Man kann sich denken, welchen grossen Einfluss Jenner's Entdeckung auf die weitere Entwickelung der Immunisirung hatte. Wir brauchen nicht die Arbeiten aller Nachahmer Jenner's aufzuzählen. Ihre grösste Bedeutung besteht darin, dass sie den Boden für Pasteur vorbereiteten. Wie wir erwähnt haben, hat Pasteur kein neues Princip in die Immunisirungslehre eingeführt. Sowohl vor ihm als nach ihm war die Immunisirung das Ausnutzen des Princips des Nichtwiederauftretens einer Infektionskrankheit nach Ueberstehen der abgeschwächten Krankheitsform. Aber Pasteur hat in genialer Weise eine allgemeine Methode angegeben, solche abgeschwächte Krankheitsformen hervorzurufen.

Pasteur fand, dass die pathogenen Mikroben und ihre Kulturen nicht immer die gleiche Giftigkeit besitzen; dass diese Giftigkeit sowohl abgeschwächt als verstärkt werden kann. Es gelang ihm, den Bakterien ihre Giftigkeit künstlich zu entziehen, während sie am Leben blieben. Diese abgeschwächten Bakterien riefen beim Thier keine tödtliche Infektion mehr hervor, sondern nur eine abortive Erkrankung, die nach dem oben besprochenen Princip vor der gefährlichen Krankheit schützen konnte. Zum Andenken Jenner's hat Pasteur die abgeschwächten Bakterien als Vaccine und die Immunisirung mittelst derselben als Vaccination bezeichnet. Die erste entdeckte Vaccination oder Schutzimpfung fällt in das Gebiet der Hühnercholera. Die Hühnercholera oder das Hühnertyphoid ist eine Infektionskrankheit des Geflügels mit raschem tödtlichem Verlauf. Sie ist durch Gastroenteritis und Milzgeschwulst ausgezeichnet, welche an den Milzbrand der Säugethiere erinnert. Sie wird durch eine das Blut überschwemmende Bakterie hervorgebracht, welche von Perroncito und

Toussaint entdeckt und von ihnen als Coccobacillus avicidus bezeichnet ist. Für diese Bakterie hat Pasteur folgende Thatsachen konstatirt, die die Grundlage seiner Abschwächungsmethoden der Infektionen und Vaccinationen bildeten. Der Coccobacillus bewahrt nicht lange in den Kulturen seine pathogene Wirkung auf Thiere. Wenn man ihn nicht öfters in frische Nährlösung bringt, wird er weniger und weniger krankheitserregend, er schwächt sich ab. Pasteur hat diese Abschwächung dem Einfluss des Luftsauerstoffs zugeschrieben. Zugleich mit Pasteur und nach ihm hat die Wissenschaft viele andere Faktoren kennen gelernt, die fähig sind, eine Abschwächung der Bakteriengiftigkeit hervorzurufen. So wirken die hohe Temperatur, das Licht und antiseptische Stoffe. Pasteur hat nun die Wirkung der abgeschwächten Bakterien auf Thiere studirt. Er fand, dass anstatt der Septikämie, d. h. der Ueberfüllung des Blutes mit Bakterien, welche durch eine giftige Bakterie hervorgerufen wird, der abgeschwächte Mikrobe nur eine lokale Erkrankung bewirkt, die bei einem giftigen nicht vorkommt. Diese lokale Erkrankung besteht in der Nekrose der Impfstelle, der die Bildung eines Sequesters, aus nekrotischem Gewebe bestehend, folgt.

Dieser Sequester ist in einer Tasche enthalten, deren Wände mit pyogener Membran bedeckt sind. In dieser Tasche kann man lange Zeit lebende Coccobacillen finden. Pasteur fand, dass man eine gleiche lokale Affektion hervorrufen kann mittelst giftiger Bakterien, wenn sie Thieren eingeimpft sind, die gegen ihre krankheitserregende Wirkung wenig empfänglich sind, wie z. B. die Meerschweinchen. Eine giftige Bakterie ruft also bei einem sehr empfindlichen Thier keine lokale Affektion hervor. Wenn die erste geschwächt oder wenn das zweite weniger empfänglich wird, entsteht eine lokale Affektion. Diese Beobachtung Pasteur's wurde später verallgemeinert. Es ist beobachtet worden, dass die locale Verletzung und speciell die Entzündung ein Zeichen der abgeschwächten Bakteriengiftigkeit oder der verstärkten Resistenzfähigkeit der Thiere ist. Wir werden bald sehen, welchen Gebrauch verschiedene Theorien über die Immunität von diesen experimentellen Thatsachen gemacht haben. Pasteur fand noch, dass der Coccobacillus sich soweit attenuiren kann, dass er sogar nicht einmal eine lokale Affektion hervorruft; die Einimpfung desselben bleibt ganz unschädlich. Ich beobachtete aber, dass, abgesehen von irgend welchen merkbaren lokalen Verletzungen, die Wirkung der Impfung sich durch bedeutende Temperaturerhöhung der

geimpften Vögel äussern kann. Pasteur fand, dass die Thiere, die nach Einimpfung der abgeschwächten Bakterien leben bleiben, nach einiger Zeit sogar gegen starkes Gift unempfänglich werden. So wurde die Frage nach den Schutzimpfungen gelöst. Pasteur bezeichnete die Kulturen der abgeschwächten Bakterien als Vaccinen, und die Hervorbringung der Immunität mittelst dieser Vaccine als Vaccination. Dieses erste Beispiel der Schutzimpfungen mittelst abgeschwächter Bacterienkulturen öffnete natürlich einen weiten Gesichtskreis sowohl für eine mögliche Prophylaxis der menschlichen Krankheiten, als auch für die Erklärung des geheimnissvollen Mechanismus der Immunität.

Was nun die letzte anbelangt, so hat Pasteur folgende Ideen entwickelt. Die vaccinale Immunität entsteht in Folge der Vermehrung der abgeschwächten Bakterien im Körper des zu vaccinirenden Thieres. Der vaccinirte Thierorganismus wird unempfänglich gegen die tödtliche Infektion, d. h. gegen eine neue Kultur desselben Mikroben, wie eine alte Kulturflüssigkeit für ein neues Besäen untauglich wird. In der That, wenn man die alte Bakterienkultur der Hühnercholera abfiltrirt und das Filtrat mit derselben Art der Bakterien besschickt, so werden die letzteren nicht wachsen. Diese Untauglichkeit der alten Kulturflüssigkeit kann man erklären entweder durch die Erschöpfung derselben, d. h. durch den Verbrauch des für das Leben der Bakterien notwendigen Nährmaterials, oder durch die Verunreinigung derselben mit schädlichen Substanzen, die aus der ersten Kultur zurückgeblieben sind. So wird der Alkohol — das Lebensprodukt der Hefe — bei gewisser Concentration ein Hinderniss für die weitere Vermehrung der Hefezellen. Diese zwei entgegengesetzten Hypothesen — die der Erschöpfung und der Verunreinigungen sind von Pasteur einer experimentellen Prüfung unterworfen worden. Die abfiltrirte Flüssigkeit, bei niedriger Temperatur zur Trockne eingedampft und mit frischer Nährbouillon verdünnt, wurde wiederum ein gutes Nährmedium für die Bakterien der Hühnercholera. Andererseits enthielten die abfiltrirten Kulturen giftige Substanzen, da sie bei den Hühnern Entkräftung und Schläfrigkeit hervorriefen, Symptome, die nur bei Infection mit den lebenden Bakterien der Hühnercholera vorkommen. Aber nach dieser Intoxikation wurden die Hühner nicht immun gegen die giftige Bakterie der Hühnercholera. Es war also in den alten Kulturen kein eine neue Kultur verhindernder Stoff enthalten. Daher hat sich Pasteur für die Theorie der Erschöpfung

als Erklärung für den Mechanismus der Immunität ausgesprochen. Chauveau tritt als Anhänger der entgegengesetzten Hypothese auf. Er stützt sich auf folgende Thatsachen. Algerische Schafe sind unempfänglich gegen Milzbrand, welcher die europäischen Schafe vernichtet. Aber diese Unempfänglichkeit der ersteren kann man durch Einimpfung einer grossen Menge der Bakterien bekämpfen. Diese Thatsache harmonirte kaum mit der Hypothese der Erschöpfung. Trächtige algerische Schafe mit einer, durch wiederholte Milzbrandinfektion verstärkten Immunität warfen immune Lämmer.

Chauveau vermuthete, dass die hindernden Substanzen durch die Placenta zu den Embryonen hindurchtreten. Toussaint, Chauveau's Schüler, hat noch schlagendere Beweise geliefert. Dabei hat Toussaint die rein chemische Anschauung bezüglich der Immunität beider Hypothesen verlassen und sich auf physiologischen Boden gestellt. Seine hindernde Substanz wirke nicht auf die Bakterien des Milzbrandes, sondern auf den Thierorganismus; sie rufe in demselben Umformungen hervor, die das weitere Leben der Bakterien verhinderten. Toussaint glaubte nämlich, dass die Bakterie eine phlogogene Sybstanz producirt, welche eine Entzündung der Lymphwege und Lymphdrüsen hervorbringt und dieselben in Zukunft für Bakterien undurchgänglich macht. Zur Kontrole seiner Hypothese musste Toissaint die phlogogene Substanz von der Bakterie trennen, und die drei Methoden, die er für diesen Zweck benutzt hat, müssen als klassische bezeichnet werden. Es sind: Filtration, Erwärmung und antiseptische Stoffe. Indem Toissaint Milzbrandblut durch ein Papierfilter filtrirte oder die Bakterien in demselben mittelst einer Temperatur von 58 ° oder durch Hinzusetzen von Phenol tödtete, fand er, dass das Milzbrandblut, auch wenn es von lebenden Bakterien befreit ist, als Vaccine wirken kann. Natürlich war Toussaint's Technik wenig vollkommen, und seine Versuche gelingen auch nicht immer, aber er war zweifellos auf dem richtigen Wege der Entdeckung der chemischen Vaccine. Zu seinem Unglück hat Toussaint, der geisteskrank starb, einen mächtigen Gegner gefunden, der niemand anders als Pasteur war. Pasteur hat auf festen Grundlagen seine biologische Doctrin der Gährungen aufgebaut. Er wies nach, dass die Gährungen das Resultat des Lebenprocesses der Mikroben und keineswegs eine Folge der Wirkung irgend welcher leblosen katalytischen Substanzen sind. Für Pasteur war die Infektion ebenfalls eine Gährung, hervorgerufen durch das Leben der Mikroben in einer lebenden organischen Substanz.

Ebenso wie die Gährung, war sie keine spontane und wurde durch kein chemisches Gift verursacht. Pasteur hatte schon zu kämpfen gehabt, als er diese biologische Doctrin der Gährungen vertheidigte. Jetzt begann der Kampf zum dritten Mal, und zwar auf dem Boden der Schutzimpfungen. Konnte die erworbene Immunität nach Einwirkung todter chemischer Substanzen eintreten? Für Pasteur waren alle grossen Processe von dem Leben der Mikroben abhängig. Die Erwerbung einer Immunität war nur in Folge der Abwesenheit eines Recidivs nach leichter Erkrankung möglich. Diese leichte Form, ebenso wie die tödtlich endende konnte nur durch Vermehrung der lebenden Bakterien im Thier entstehen. Nachdem Pasteur, Chamberland und Roux Toussaint's Versuche wiederholt haben, erklärten sie, dass diese Versuche unrichtig seien.[1])

Andererseits haben diese Gelehrten eine Methode der Schutzimpfungen gegen Milzbrand angegeben, welche auf der Verwendung abgeschwächter Bakterienrassen begründet war. Eine abgeschwächte Race wird erhalten, wenn die Bakterien bei einer Temperatur von 42°—43° gehalten werden, oder in Nährlösungen, welche chromsaures Kali enthalten. Diese Schutzimpfungen gegen Milzbrand haben eine allgemeine praktische Anwendung für den Schutz der Thiere gegen eine natürliche Infektion gefunden.

Bald darauf fand Pasteur eine Methode der Schutzimpfungen gegen Schweinerothlauf. Diese Schutzimpfungen wurden ebenfalls von den Thierärzten anerkannt.

Schliesslich entdeckte Pasteur im Jahre 1885 die beim Menschen anwendbare Vaccination gegen Hundswuth. Pasteur's Methode der Prophylaxis der Hundswuth bietet viele interessante Eigenthümlichkeiten. Zunächst ist der die Hundswuth hervorrufende Mikrobe bis jetzt unbekannt. Man kann nur seine Existenz in den Krankheitsprodukten vermuthen. Da wir keine Kulturen des Mikroben besitzen, müssen wir mit diesen Infektionsprodukten experimentiren. — Ferner konnte das Ausbleiben eines Recidivs ebenfalls nicht konstatirt werden, da die Hundswuth eine absolut tödtliche Erkrankung ist. — Ungeachtet aller dieser Schwierigkeiten, konnte Pasteur, von den allgemeinen Ideen, die er bei den vorgeschilderten Vaccinationen gewonnen, ausgehend, eine sichere Methode zur Hervorbringung der Immunität gegen

1) 7 Jahre später theilten Chamberland und Roux mit, dass sie nicht vollständig berechtigt waren, eine solche Erklärung abzugeben.

Hundswuth angeben. — Seine Methode ist auf folgenden Thatsachen begründet. Das ansteckende Princip der Hundswuth existirt in den Nervencentren der Thiere, die in Folge dieser Krankheit sterben. Es wird abgeschwächt durch das Austrocknen derjenigen Organe, welche (wie das Rückenmark) dasselbe enthalten. Diese ausgetrockneten Organe, zerrieben, in neutraler Flüssigkeit emulgirt und unter die Haut der Thiere gebracht, erregen keine Hundswuth, selbst kein Symptom derselben mehr, sondern bewirken die Immunität gegen Hundswuth. Wie diese Immunität zu Stande kommt, ist unbekannt. Aber Pasteur's Ideen haben sich seit seinem Konflikt mit Toussaint soweit geändert, dass er selbst für die Hundswuthsvaccination eine Erklärung vorschlug, nämlich die Entstehung von den Mikroben producirter löslicher Stoffe, der sogenannten chemischen Vaccine.

Pasteur's Methode ist in der Mehrzahl der Länder angenommen. Sie ist zweifellos ausserordentlich brauchbar. Die Prophylaxis der Hundswuth, welche die erste und erfolgreiche Anwendung der bakteriologischen Resultate auf die Immunisirung des Menschen war, hat bedeutend zur Erweiterung und Verbreitung der bakteriologischen Untersuchungen beigetragen. Sie führte zur Gründung besonderer Institute und Laboratorien, welche für die Bereitung der Tollwuthvaccine und für mikrobiologische Arbeiten bestimmt waren. Die von Pasteur gewonnenen Resultate haben einen grossen Einfluss auf die wissenschaftliche Forschung gehabt. Sie haben die Aufmerksamkeit der Gelehrten auf die Immunisirungsfrage gelenkt. Man bemühte sich überall, die vaccinalen Methoden auf andere Infektionskrankheiten anzuwenden, den Mechanismus des Schutzes zu erklären und die Natur der Immunität zu ergründen. Diese Anstrengungen der Experimentatoren haben sehr bald einen beachtenswerthen und glänzenden Erfolg erzielt.

Literatur der zehnten Vorlesung:

Gamaleia, Ueber die Schutzimpfungen gegen Milzbrand. Bericht der südrussischen landwirthschaftlichen Gesellschaft. 1888. — Derselbee, Ueber Pasteur's Methode des Schutzes vor Hundswuth. Odessa 1886. — Derselbe, Sur l'immunisation. Gaz. hebd. de Méd. et de Chirurgie. 1891. No. 47.

Elfte Vorlesung.

Serotherapie.

Pasteur's biologische Doctrin der Gährungen, Infektionen und Vaccine. Erklärung dieser biologischen Processe durch chemische Faktoren. Triumph der Ideen von Toussaint. Entdeckung und allgemeine Anerkennung der chemischen Vaccine. Die Wichtigkeit des Studiums des Mechanismus der chemischen Vaccination. Gewöhnung und Mithridatismus. Vaccination gegen den Geflügelvibrio. Beweis für das Nichtvorhandensein der Gewöhnung. Flüchtige Vaccine. Veränderungen in dem Organismus bei der Vaccination. Baktericide Stoffe. Versuche der praktischen Ausnutzung derselben. Hericourt und Richet. Andere Versuche mit chemischen Vaccinen. Koch's Tuberkulin und seine Geschichte. Koch's Theorie. Die Fehlerhaftigkeit derselben. — Behring's Anschauung. Septische und toxische Infektionen. Der Zusammenhang zwischen der Unempfänglichkeit gegen Erkrankung und der Unempfindlichkeit gegen Gift bei den letzteren. Dieselbe Erscheinung bei der künstlichen Immunität. Behring's Theorie über Antitoxine. Serotherapie. Die Ausarbeitung der specifischen Kur der Diphtherie. Behring's Thesen. Seine praktischen Erfolge. Ein neues, von Behring entdecktes Princip der specifischen Kur. Die allgemeine Anwendbarkeit dieses Princips. Ehrlich's Hypothesen. Die Versuche von Wassermann, Borrel und Roux. Gehirnserotherapie. Der Ort der Produktion der heilsamen Stoffe und die Wirkungsmethode derselben. Grosse Erfolge, die von der chemischen Richtung in der Bakteriologie erreicht sind.

Den Eigenschaften des menschlichen Geistes gemäss geschieht jeder Fortschritt nicht durch ununterbrochene Entwickelung auf einer Geraden, sondern durch eine zickzackartige, spiralförmige Bewegung.

Wieviel Mühe hat es Pasteur gekostet, seine biologische Doktrin der Gährungen, Infektionen und der erworbenen Immunität festzustellen! Seiner Zeit war sein Sieg über die Anhänger der chemischen Theorien ein grosser Schritt vorwärts, da er auf neue Faktoren in der Natur — nämlich die Mikroben — hinwies. Später aber bestehen

alle neuesten Entdeckungen der Bakteriologie in dem Auffinden von chemischen Substanzen, welche diese Thätigkeit der lebenden Zellen erklären. So haben die Schutzimpfungen ihre Erklärung in der Wirkung der schützenden Stoffe, der sogenannten chemischen Vaccine gefunden, die Infektionen wurden als Vergiftungen mit Bakteriengift aufgefasst; auch auf die Gährungen wurde Licht geworfen, als man ausser den hydrolytischen Fermenten noch oxydirende Oxydasen, gährende Zymasen und coagulirende, synthetische Enzymasen fand.

In dem Gebiete der Schutzimpfungen haben Toussaint's Ideen eine vollkommene und glänzende Bestätigung gefunden. Es wurde unbestreitbar bewiesen, dass für die Erwerbung der Immunität die Einführung von lebenden Bakterien in den Thierorganismus keineswegs nothwendig ist. Die Lebensprodukte der Bakterien — chemische Vaccine — rufen ebenfalls Immunität hervor. Durch eine Reihe von Untersuchungen wurde dieser Satz als unwiderlegbare Thatsache anerkannt. Und noch mehr, zur Zeit gilt als unbestreitbar auch der umgekehrte Satz, nämlich dass jede Immunität, sogar diejenige, welche nach der Einimpfung von abgeschwächten lebenden Bakterien entsteht, ebenfalls nur in Folge der Wirkung der Bakterienprodukte auf den Thierorganismus, d. h. der chemischen Vaccine, erworben wird.

Daher hat das Studium des Mechanismus der chemischen Vaccination ein grosses theoretisches und praktisches Interesse gewonnen, insofern es zu der grössten Entdeckung der Bakteriologie, zur Serotherapie, führte.

Wie können die Lebensprodukte von Bakterien ein Thier vor der Weiterentwickelung lebender Bakterien in seinem Körper schützen? Es war leicht zu beweisen, dass in den chemischen Vaccinen keine besonderen, das Leben der Bakterien verhindernde Stoffe enthalten sind. Ausserdem kann man den Thierorganismus einem indifferenten Gefäss mit Nährmedium nicht gleichstellen. Es wurde daher eine neue Theorie aufgestellt, die bald allgemeine Anerkennung erlangt hat, nämlich die Theorie der Gewöhnung. Da die chemischen Vaccine mehr oder weniger giftig sind, hat man den Schluss gezogen, dass der Thierorganismus sich an dieselben und mittelst derselben an das Gift der lebenden Bakterien gewöhnt, die nachher nicht mehr im Stande sind, in dem Thierorganismus krankhafte Störungen hervorzurufen.

Eine derartige Gewöhnung lebender Wesen an verschiedene Gifte,

der sogenannte Mithridatismus, ist schon seit den ältesten Zeiten bekannt. Vor 2000 Jahren entwickelte Mithridates, König von Pontus, in sich die Unempfänglichkeit gegen Gifte durch tägliches Einnehmen verstärkter Dosen derselben. Später beobachtete man Opiophagen und Arsenikesser, welche sich gewöhnt hatten, tödtliche Giftdosen ohne jeden Schaden zu nehmen. Allein die bakteriologische Kontrole dieser Sagen hat neue, ganz unerwartete Resultate ergeben. Die Frage nach der Rolle der Gewöhnung in der Erwerbung der Immunität wurde zuerst ausführlich in Bezug auf den Geflügelvibrio (Vibrio avicidus s. Metschnikovi) studirt. Diese Bakterie ist sehr giftig für Meerschweinchen und Tauben, in deren Blute sie sich in grosser Menge vermehrt. Es ist sehr leicht, die Thiere gegen dieselbe zu vacciniren, indem man den ersteren die durch hohe Temperaturen (bis 120°) sterilisirten Kulturen dieser Bakterie in Nährbouillon injicirt. Wenn die Thiere eine oder zwei solcher Injektionen vertragen haben, erwerben sie Immunität gegenüber dem lebenden Vibrio. Es war leicht zu zeigen, dass die vaccinirten Thiere keine Gewöhnungserscheinungen in Bezug auf vaccinales Gift äussern. Sie sterben von denselben Mengen der Vaccine, wie frische Thiere. Kleine Dosen rufen sowohl bei den einen wie bei den anderen gleiches Fieber hervor. Lokale Affektionen treten ebenso auf bei immunen, wie bei empfänglichen Thieren. Schliesslich zeigen die Leukocyten bei beiden die gleiche positive oder negative Chemotaxis, in Abhängigkeit von Menge und Concentration des Giftes.

Diese Unabhängigkeit des Mechanismus der Erwerbung der Immunität von der Gewöhnung an das Gift kann man auch auf anderem Wege nachweisen. Zum Schutz der Thiere vor dem Vibrio ist es durchaus nicht nöthig, dieselben der Vergiftung mit giftigen Lebensprodukten des Vibrios zu unterziehen. Man kann auch mit denjenigen Stoffen vacciniren, die aus sterilisirten Kulturen mittelst Destillation derselben erhalten werden, d. h. mit flüchtigen Körpern. Die flüchtigen Produkte (Indol, Ptomaine) sind verhältnissmässig ungiftig und vacciniren nichtsdestoweniger recht gut.

Es zeigte sich also, dass die Immunität gar nicht als Folge der Gewöhnung an das Bakteriengift erworben wird, sei es des ganzen Organismus oder seiner einzelnen Zellen. Diese Thatsachen, die in Bezug auf den Geflügelvibrio und Choleravibrio gefunden waren, wurden später auch bei anderen Bakterien, wie z. B. den Bacillus pyocyaneus, bestätigt. Zugleich fand man, dass die Vaccination sehr

interessante Veränderungen im Blut der Thiere hervorrufen kann. Für Bac. anthracis, Bact. pyocyaneus, Vibrio avicidus, Vibrio chol. asiat. und viele andere Bakterien wurden konstatirt, dass das Blut und das Serum der gegen dieselben vaccinirten Thiere die Fähigkeit erlangt, die entsprechenden eingeführten Bakterien zu tödten. Wir werden weiter unten ausführlich die Thatsachen anführen, die zu diesen baktericiden Stoffen Beziehung haben; einstweilen ist es interessant, die geschichtliche Bedeutung ihres Befundes bei vaccinirten Thieren zu notiren, weil sie einige Experimentatoren veranlasste, dieses antiseptische Blut zur Uebertragung der Immunität auf andere Thiere zu benutzen. Hericourt's und Richet's Versuche in dieser Richtung über den eitererregenden septischen Staphylococcus haben sogar einigen Erfolg erzielt.

Allein ein viel grösseres Interesse beanspruchen die Untersuchungen, die gleichzeitig über Vaccinationen bei anderen Krankheiten angestellt wurden.

Hier gebührt Koch's Arbeiten über die Heilung der Tuberculose der erste Platz. Koch entdeckte, dass tuberkulöse Thiere ganz anders, wie gesunde, auf eine Neuinfektion mit Tuberkelbakterien reagiren. Während die erste tuberkulöse Infektion eines gesunden Thieres zur allmählichen Bildung eines Tuberkels an der Infektionsstelle führt, welcher dem käsigen Zerfall unterworfen ist, ruft die sekundäre Infektion eine sofortige Nekrose der Impfungsstelle mit nachfolgender Demarkationsentzündung und Abstossung des ganzen nekrotisirten Gewebes mit den darin enthaltenen Bacillen hervor. Indem Koch diese Erscheinung analysirte, konstatirte er, dass man eine ähnliche Nekrose bei tuberkulösen Thieren auch mittelst abgetödteter Tuberkelbacillen z. B. durch Kochen hervorrufen kann. Bei Einführung einer sehr geringen Menge von getödteten Tuberkelbacillen änderte sich die Art der von ihnen hervorgerufenen Erscheinungen. An der Injicirungsstelle beobachtete man keine direkte Verletzung, aber in allen Tuberkelherden zeigten sich Symptome einer akuten exsudativen Entzündung. Zugleich fieberte das Thier und starb. Koch stellte aus Tuberkelkulturen einen Glycerinauszug her, der als Tuberkulin bezeichnet wurde und auf tuberkulöse Thiere dieselbe Wirkung, wie geringe Mengen getödteter Tuberkelbacillen, ausübte. Er rief ebenfalls bei diesen Thieren allgemeine und örtliche Reaktionen hervor. Mit diesem Tuberkulin konnte Koch auffallende Erscheinungen der Gewöhnung bei Thieren und bei Schwindsüchtigen beob-

achten. Binnen drei Wochen gewöhnten sich Schwindsüchtige, bei allmählicher Vergrösserung der injicirten Tuberkulinmengen, daran, Dosen zu vertragen, die 500 mal die ursprünglichen (Dosen) übertrafen. Koch sträubte sich, diese schnelle Anpassung an das Tuberkulin als Gewöhnung im allgemeinen Sinne anzuerkennen, da die Wissenschaft keine analogen Beispiele einer so schnellen Gewöhnung an Giften kennt. Koch hat daher folgende Erklärung für diese Anpassung an das Tuberkulin gegeben. Die Reaktion von Tuberkulösen auf Tuberkulin, d. h. ihre Empfindlichkeit gegen dieses Gift, ist durch die Anwesenheit eines tuberkulösen Gewebes in ihrem Körper bedingt, welches fähig ist, auf das Tuberkulin zu reagiren. In Folge der Wirkung des Tuberkulins wird dieses Gewebe nach jeder Infektion mehr und mehr zerstört, die Menge desselben wird also vermindert, und immer grössere Mengen des Tuberkulins sind erforderlich, um eine neue Reaktion hervorzurufen. Schliesslich ist das ganze tuberkulöse Gewebe vernichtet, der tuberkulöse Kranke ist in einen gesunden verwandelt und kann also nur noch auf diejenigen grossen Dosen des Tuberkulins reagiren, die eine Reaktion auch bei Gesunden hervorrufen. Durch Versuche an Tausenden von Kranken wurde jedoch die Unhaltbarkeit der Koch'schen Hypothese nachgewiesen. Die Schwindsüchtigen gewöhnten sich an die Wirkung des Tuberkulins, aber wurden keineswegs wiederhergestellt. Behring — Koch's Schüler — hat eine andere Erklärung gefunden. Zunächst ist zu konstatiren, dass man alle Infektionen in zwei Kategorien eintheilen kann: in septische und toxische. Bei den septischen, wie bei Milzbrand, Pest, Typhus recurrens, vermehren sich die Bakterien in dem ganzen Organismus; bei den toxischen, wie bei der Diphtherie, dem Tetanus, leben die Bakterien nur an der Stelle ihres Eindringens in den Organismus. Wenn nun diese letzteren Bakterien ebenfalls eine Allgemeinerkrankung hervorrufen, so geschieht dies nur in Folge der furchtbaren Wirkung der Gifte, die von dem Infektionsherd aus in den Organismus gelangen. Es war leicht zu konstatiren, dass bei diesen toxischen Infektionen die Unempfänglichkeit der Thiere für Erkrankung immer mit der Unempfindlichkeit gegen Toxine der entsprechenden Bakterien Hand in Hand ging. So erkranken z. B. Mäuse und Ratten bei der Einimpfung des Diphtheriebacillus nicht an Diphtherie. Dieselben Thiere werden nicht vergiftet auch bei Injektion grosser Mengen des Diphtheriegiftes. Dasselbe findet auch statt bei künstlich erzeugter Unempfänglichkeit, bei der vaccinalen erworbenen

Immunität. Die von den Diphtheriebacillen vaccinirten Meerschweinchen erwiesen sich als unempfindlich gegen Intoxikation mit Diphtheriegift. Wie soll man diese erworbene Immunität beurtheilen? Ist es eine Gewöhnung an Gift? Behring hat diese Frage im verneinenden Sinne beantwortet. Wie für das Vaccin des Geflügelvibrios, wie für das Tuberkulin, so giebt es auch für das Diphtheriegift keine Gewöhnung an die Thierzellen. Aber wie unter dem Einfluss der Vaccine des Vibrio avicidus im Thierorganismus bakterieide Stoffe producirt werden, so bilden sich auch, Behring's Meinung nach, bei bei der Diphtherievaccination Stoffe, welche Bakteriengifte zerstören, es entstehen die sogenannten Antitoxine. Ebenso wie die gegen septikämische Infektionen vaccinirten Thiere die Fähigkeit bekommen, entsprechende Bakterien durch baktericide Stoffe zu vernichten, so erhalten die vor den toxischen Infektionen geschützten Thiere die Möglichkeit, entsprechende Gifte mittelst der Antitoxine zu neutralisiren. Bakterieide Stoffe befinden sich im Blut und im Serum der vaccinirten Thiere, und ihre Wirkung auf Bakterien kann leicht durch Versuche in vitro in einem Reagensglase veranschaulicht werden.

Die in das Serum der vaccinirten Thiere eingesäten Bakterien sterben darin, wie durch Aussäen aus einem solchen Serum auf Gelatineplatten nachgewiesen werden kann. Aber wie kann man die Existenz der Antitoxine im Serum nachweisen? Wir können einstweilen die Anwesenheit der Bakteriengifte nur durch ihre Wirkung auf den Thierorganismus erkennen. — Antitoxine können also nur durch Versuche am Thier nachgewiesen werden und zwar müssen durch sie diejenigen Vergiftungssymptome, welche durch die Toxine hervorgerufen sind, beseitigt werden. — Behring führte diese Versuche aus und bewies die Existenz von Antitoxinen im Blut der vaccinirten Thiere. Er wies nach, dass dieses Blutserum, mit Toxinen vermischt, ihre Einwirkung auf die Thiere paralysirt. Er wies nach, dass dieses Serum, in den Organismus der für das Toxin empfänglichen Thiere eingeführt, ob gleichzeitig mit dem Toxin, oder etwas früher oder später, den verderblichen Einfluss des Giftes auf die Thiere gänzlich vernichtet. — Auf diese Weise schien die Möglichkeit gegeben, die Erkrankung an toxischen Infektionen mittelst der Antitoxine zu verhindern. So entstand die Serotherapie, die grösste Entdeckung der experimentellen Bakteriologie. Behring's Versuche waren an Diphtherie und Tetanus angestellt. Auf diesen Versuchen, in steter Verfolgung des einmal gestellten Zieles, begründete Beh-

ring die specifische Kur der Diphtherie. Er stellte bezüglich dieser Krankheit folgende sehr interessante Thatsachen fest:

1. Das Blutserum der gegen die Diphtherie vaccinirten Thiere (Meerschweinchen, Kaninchen, Schafe, Ziegen, Hunde und Pferde) enthält heilsame Substanzen oder Gegengifte (Antitoxine) der Diphtherie.

2. Diese heilsamen Substanzen sind viel stabiler als Bakteriengifte, z. B. das Diphtheriegift oder gewöhnliche baktericide Proteide des Serums. So werden die heilsamen Stoffe weder durch Hinzusetzen von 5‰ Phenol zum Serum, noch durch Verdauungsfermente, noch durch Erwärmen auf 70° zerstört.

3. Im Allgemeinen ist die Menge der heilsamen Stoffe im Serum der vaccinirten Thiere um so grösser, je stärker die Immunität dieser Thiere ist, d. h. je grössere Mengen von Gift sie bereits vertragen haben. Dieser Satz, zuerst von Ehrlich aus Versuchen über pflanzliche Gifte abgeleitet, muss, wie wir bald sehen werden, bedeutend eingeschränkt werden.

4. Die Einführung von Toxinen in den Körper der zu vaccinirenden Thiere bringt eine Anhäufung von Gegengiften (Antitoxinen) in ihrem Blut nur in dem Falle hervor, dass sie in demselben irgend eine der bekannten Reaktionen hervorruft. Diese Reaktionen bestehen in Oedem und Verhärtung an der Impfungsstelle, im Sinken des Gewichts, in kurze Zeit dauernder Temperaturerhöhung und in der Verzögerung der Coagulation des Blutes.

5. Die Immunität der zu vaccinirenden Thiere gegen Gift entspricht keineswegs der Menge der Antitoxine in ihrem Blut. Im Gegentheil, es kommt oft vor, dass Thiere, deren Blut an Antitoxinen sehr reich ist, an geringen Giftmengen sterben, z. B. an solchen Mengen, die tausend Mal kleiner sind als diejenigen, welche das normale unvaccinirte Thier tödten. — Behring erklärt diese äusserst merkwürdige Thatsache, die einigermaasen der früher von Koch für die Tuberkulose gefundenen ähnlich ist, folgendermaassen. Die Immunität der Thiere ist durch zwei Faktoren bedingt: durch die in ihrem Saft enthaltenen Antitoxine und durch die Empfindlichkeit gegen Gift, oder durch die Verletzbarkeit der Zellen. Diese Verletzbarkeit kann im Falle der Krankheit oder Vaccination so weit erhöht werden, dass auch eine erhöhte Menge der Antitoxine zum Schutz gegen das Gift ungenügend ist. Dieser Begriff von der übermässigen Vulnerabilität der kranken und vaccinirten Thiere spielt eine bedeutende Rolle in der Serotherapie.

6. Die Antitoxine wirken gegen Toxine nicht ähnlich den Fermenten, sondern in bestimmten Quantitätsverhältnissen.

7. Zur Neutralisirung der gegebenen Giftmenge ist die kleinste Gegengiftmenge in denjenigen Fällen erforderlich, in welchen sich beide Substanzen vor der Einführung in den Thierkörper mischen.

8. Zum Schutz des Thieres vor der nachfolgenden Einführung des Giftes ist eine geringere Menge von Gegengift erforderlich, als zur Heilung des schon vergifteten Thieres, welches, Behring's Meinung nach, ausserordentlich empfindlich gegen Gift wird.

9. Je mehr Zeit nach der Vergiftung verstrichen ist, um so grössere Mengen Gegengift sind für die Heilung erforderlich.

10. Die Heilung der mit Diphtherie vergifteten Meerschweinchen kann auch in denjenigen Fällen erfolgreich sein, wo sie alle Erscheinungen einer akuten Vergiftung — inkl. Pleuraexsudat — zeigen.

11. Zur Vorbeugung der nachfolgenden Infektion der Meerschweinchen mit lebenden Diphtheriebacillen ist eine viel geringere Menge Gegengift erforderlich, als zur Vorbeugung einer tödtlichen Intoxikation ohne Bakterien. —

12. Die mit lebenden Bakterien inficirten Meerschweinchen erfordern für ihre Rettung grössere Mengen des Heilserums, wenn mit der Behandlung nach dem Auftreten der Krankheit begonnen wird, als die mit bakterienfreiem Gift vergifteten Meerschweinchen (Roux ist entgegengesetzter Meinung).

13. Eine grössere Menge Gegengift ist bei den vergifteten oder inficirten Thieren deshalb erforderlich, weil die Intoxikation bei denselben, Behring's Meinung nach, eine übermässige Vulnerabilität dem Gift gegenüber hervorruft.

14. Die quantitative Bestimmung des Gegengiftes wird durch Mischung desselben in verschiedenen Verhältnissen mit einem Gift von bestimmter Intensität ausgeführt. Als „normales Serum" bezeichnet man solches, von dem 0,1 ccm mit zehn, für 300—400 g schweren Meerschweinchen minimal-tödtlichen Dosen gemischt, diese zehnfache Giftmenge bei Einführung unter die Haut des Meerschweinchens vollständig neutralisirt. 1 ccm dieses normalen Serums bildet eine immunisirende Einheit.

15. Im Serum der vaccinirten Hammel fand Behring in 1 ccm bis 200 immunisirende Einheiten, und im Serum der Pferde bis 150.

16. Ein Serum auch mit dem maximalen Gehalt an Gegengift, ist für Thiere ganz unschädlich.

Das sind im Wesentlichen die von Behring und seinen nächsten Mitarbeitern, Wernicke, Knorr, Libbertz und Ehrlich festgestellten Daten. Auf Grund dieser experimentell festgestellten Thatsachen ist das in Koch's Institut und in der Fabrik in Höchst dargestellte Heilserum zur Heilung der Diphtherie und zum Schutz gegen dieselbe in Gebrauch genommen worden.

Die übrigen Forscher, unter denen Aronson in Berlin und Roux und Martin in Paris den ersten Platz einnehmen, haben alle von Behring festgestellten Grundsätze bestätigt. Von den neuen Daten sollen die Versuche französischer Gelehrten über die Heilung von Meerschweinchen und Kaninchen mit Schleimhautdiphtherie der Vulva und Trachea mittelst des Heilserums erwähnt werden. Roux und Martin zeigten, dass auch bei einer solchen Infektion, welche der Diphtherie beim Menschen nahe steht, die Thiere selbst noch 24 Stunden nach erfolgter Infektion geheilt werden können[1]).

Auf diese Thatsache gestützt, ging Behring an die Heilung der Diphtherie beim Menschen. Die glänzenden Erfolge der Behringschen Methode sind Ihnen allen bekannt. Zur Zeit wird in allen civilisirten Ländern das Antidiphtherieserum bereitet und überall wird dasselbe zur Heilung der Diphtherie verwandt. Aber ausser dieser direkten Bedeutung für die Diphtherie hat Behring's Entdeckung einen kolossalen Einfluss auf den ganzen Entwickelungsgang der Bakteriologie gehabt. Gelang es doch Behring ein neues Princip zu finden, das Princip der specifischen Heilung der Infektionen mittelst derselben Stoffe, mittelst deren die natürliche Heilung der Krankheit geschieht. Wie Pasteur eine allgemeine Methode des Schutzes gegen Infektionen entdeckt hat, so entdeckte Behring eine allgemeine Methode zur Heilung derselben. Es hat sich sehr bald gezeigt, dass die Principien der Diphtherieserotherapie auf alle Infektionen anwendbar sind. Das Heilserum kann nicht nur für toxische Krankheiten, wie Diphtherie und Tetanus, sondern auch für septikämische, wie Pest, Milzbrand u. s. w., bereitet werden. Antitoxine sind ebenfalls gefunden sowohl für die Vergiftung mit Pflanzengiften, wie Abrin und Ricin, als auch für die mit Thiergiften, wie z. B. Schlangengift. Die Sero-

---

1) Gamaleia. Die Heilung der Diphtherie nach Behring's Methode. „Wratsch" No. 14. 1895.

therapie wurde schliesslich auch auf solche ätiologisch unbestimmte Krankheiten, wie Hundswuth, Vaccine und Pocken, angewandt. Es ist also augenscheinlich, dass das Princip der Serotherapie eine ausserordentlich weite Anwendung gestattet. Um so grössere Aufmerksamkeit verdient die Frage nach der theoretischen Begründung dieses Princips, nach der Erklärung der Wirkung der Antitoxine. Wir haben uns schon mit Behring's Gedankengang und mit seinen Vermuthungen vertraut gemacht. Die letzteren haben nur ein geschichtliches Interesse, da Behring selbst auf dieselben verzichtete, indem er sich Ehrlich's Hypothese angeschlossen hat. Die sehr sinnreiche Hypothese von Ehrlich zur Erklärung der Heilwirkung der Antitoxine besteht in Folgendem.

Den allgemeinen Principien der Toxikologie gemäss ist jedes Gift nur deshalb giftig, weil es Verwandtschaft zu irgend welchen wichtigen Bestandtheilen des Organismus hat und, indem es sich mit denselben vereinigt, die letzteren verhindert, richtig zu funktioniren. So rufen auch die Bakteriengifte Vergiftungen hervor, indem sie sich mit gewissen Stoffen gewisser Zellen des Organismus vereinigen. Das Tetanusgift z. B. ruft die so charakteristische Erkrankung an tonischen Krämpfen hervor in Folge seiner Verwandtschaft zu gewissen Zellsubstanzen der Nervencentren. Indem es sich mit diesen vereinigt, führt es zur Zerstörung der Ernährung dieser Zellen und ändert ihre Funktionen. Diese Substanz der normalen Thierzelle, welche fähig ist, sich mit Gift zu vereinigen und das letztere mithin zu binden, ist eben, Ehrlich's Meinung nach, das Antitoxin.

Bei der Vaccination erfolgt eine verstärkte Produktion dieser Substanz, weil das Gift einen Theil derselben den Zellen entzieht und dadurch die Zellen zu einer übermässigen Produktion dieser Substanz veranlasst. Der Ueberschuss der letzteren wird von den Zellen in das Blut herausgeworfen, und erscheint hier als Antitoxin, weil er das in das Blut hineintretende Toxin bindet und dasselbe verhindert, auf die analoge Substanz, die sich noch in den lebenden Zellen befindet, zu wirken und dadurch die Funktionen der letzteren zu zerstören.

Diese Hypothese von Ehrlich wurde vor Kurzem von Wassermann einer experimentellen Kontrolle mittelst folgender Versuche unterworfen.

Wenn die Antitoxine Bestandtheile der normalen Thierzellen sind, so sind sie leicht in denjenigen Geweben zu finden, die aller Wahr-

scheinlichkeit nach von dem entsprechenden Gift beeinflusst werden. Wassermann fand, dass das Centralnervensystem der für Tetanus empfänglichen Thiere die Eigenschaft hat, das Tetanusgift zu neutralisiren. Eine Emulsion, aus dem Gehirnmark gesunder Meerschweinchen dargestellt, mit Tetanusgift im Reagensglase vermischt und unter die Haut von Meerschweinchen injicirt, verhindert dieses Gift, eine allgemeine Giftwirkung hervorzurufen. Kein anderes Organ der Meerschweinchen ist im Stande, das Tetanusgift zu neutralisiren.

Ehrlich's Theorie und Wassermann's Versuche fanden eine weitere Bestätigung in der Arbeit von Borrel und Roux, welche, indem sie das Tetanusgift in das Gehirn injicirten, in der That eine grosse Verwandtschaft der Gehirnsubstanz zum Toxin zeigten. Dieselben Autoren fanden, dass die Unempfänglichkeit der Thiere für Gift, z. B. der Hühner für das Tetanusgift oder Kaninchen für Morphium, bei subkutaner Injektion, sehr häufig vereinbar ist mit ihrer grossen Empfänglichkeit bei Injektion in das Gehirn, so dass die Unempfänglichkeit nur durch eine besondere Einrichtung des Endotheliums der Gefässe erklärt werden kann, welches bei diesen Thieren das Gift nicht zum Nervensystem hindurchtreten lässt. Durch eine solche Einrichtung des Endotheliums auch in Bezug auf das Antitoxin des Tetanus kann man die Thatsache erklären, dass die Serotherapie bei den Thieren, die einmal an Tetanus erkrankt waren, schlechte Resultate giebt. In Anbetracht dessen wird jetzt sogar beim Menschen die intracerebrale Injektion zur Heilung des Tetanus angewandt.

Ich habe schon erwähnt, dass die Serotherapie auch als auf die septikämischen Krankheiten anwendbar erkannt wurde. Ich erwähnte auch, dass in diesen Fällen das Serum der vaccinirten Thiere sich, ausser durch Uebertragung der Immunität noch durch seine Baktericidität unterscheidet. Uebrigens sind diese beiden Eigenschaften des Serums nicht untrennbar mit einander verbunden. Pfeiffer fand, dass das immunisirende Serum der vaccinirten Thiere auch nicht baktericid sein kann; aber den frischen Thieren injicirt, verleiht es den Säften derselben baktericide Eigenschaften. Wir werden auf die Frage nach den baktericiden Stoffen zurückkommen.

Für jetzt bleiben uns noch ein paar Worte zu sagen über den Ort der Produktion dieser heilsamen Stoffe, welche es gestatten, die septikämischen Infektionen zu heilen. Scheinbar sind diese Bildungsorte der heilsamen Stoffe sehr mannigfaltig, in Abhängigkeit von dem Infektionserreger. So bilden sich für Cholera und Typhus die heil-

samen Stoffe in der Milz, bei der Pneumonie im Knockenmark, beim Milzbrand und bei der Tuberkulose vielleicht im Thymus.

Wir sehen, welche grossen Erfolge binnen ungefähr 10 Jahren die chemische Richtung in der experimentellen Bakteriologie erreicht hat, indem sie die Begriffe von der Infektion, Vaccination, Heilung und Immunität in chemische, dem Experiment zugängliche Bestandtheile zerlegte. Diese Entwickelung ging parallel mit der ähnlichen Entwickelung in der allgemeinen Bakteriologie, welche zu der Entdeckung der specifischen Fermente für alle Lebensprocesse, der Analyse wie der Synthese, führte.

Ausser dieser chemischen Richtung existirt in der Bakteriologie der Thiere noch eine andere Richtung, die sogenannte biologische, die wir in der nächsten Verlesung besprechen wollen.

Literatur der elften Vorlesung:

Behring, Gesammelte Abhandlungen. 1893. — Derselbe, Bekämpfung der Infektionskrankheiten, Infektion und Desinfektion. 1894.

Zwölfte Vorlesung.

Theorie der Infektion und der Immunität.

Phagocytose. Ihre Quellen in der Medicin. Zoologische Begründung. Anwendung zur Erklärung der Entzündung, Immunität u.s.w. Einwand gegen die Phagocytose. Die untergeordnete Rolle der Leukocyten. Bedeutung der Entzündung. Wirkliche Faktoren der Immunität. Klinische Immunität. Worin dieselbe besteht und wovon sie abhängt. Mögliche Rolle der Leukocyten. Erkältung. — Theorie der Infektion. Phlogistische und antiphlogistische Wirkung der Bakteriengifte. Das Schicksal der Bakterien in der Lymphe und im Blut. Die Rolle des baktericiden und des antitoxischen Faktors. Die Betheiligung der Leber an dem Unschädlichmachen der Bakteriengifte. Delezenne's Versuche. Rolle des Fiebers. Komplicirtheit der Erscheinungen der Infektion und der Immunität.

—

Wir haben schon die Entwickelungsgeschichte und die wichtigsten Erwerbungen der Bakteriologie der Thiere kennen gelernt. So zahlreich und vielversprechend nun auch die Entdeckungen der Bakteriologie sein mögen, verdienen einstweilen nur zwei von ihnen in der That die Bezeichnung der grossen nach dem Nutzen, den sie der Menschheit erweisen: das sind die Schutzimpfungen gegen Hundswuth und die Serotherapie der Diphtherie. Indem ich dieselben darlegte, musste ich diejenigen theoretischen Anschauungen, diejenigen Hypothesen besprechen, von denen die Forscher geleitet wurden. So haben wir die chemischen Theorien von Pasteur und Chauveau, die physiologische Hypothese von Toussaint, baktericide Stoffe und die Theorien der Antitoxine von Behring und Ehrlich besprochen. Mögen nun diese Theorien falsch oder richtig sein, jedenfalls besteht ihr grosses Verdienst darin, dass sie zu wichtigen Entdeckungen führten; sie waren Arbeitshypothesen und als solche haben sie sich als in hohem Grade fruchtbar erwiesen.

Auf Grund jener zahlreichen Thatsachen nun, die uns in Folge dieser Arbeitshypothesen bekannt geworden sind, können wir zu der Frage übergehen, worin die Immunität besteht und welche Theorie von der letzteren die beste Vorstellung giebt. Dabei müssen wir in den Kreis unserer Betrachtungen auch diejenigen Theorien der Immunität einbeziehen, von denen wir bis jetzt, in Anbetracht ihrer Nutzlosigkeit für die Entwickelung der experimentellen Bakteriologie, gar nicht gesprochen haben. — Die wichtigste dieser Theorien ist unstreitig die Phagocytose. Sie wurde aus der Medicin auf die Zoologie übertragen und von dort kehrte sie zur Infektionslehre zurück. In den 80er Jahren war in der Pathologie, hauptsächlich unter dem Einfluss der Arbeiten von Cohnheim und Buchner, die Meinung sehr verbreitet, dass die Entzündungserscheinungen als eine heilsame Reaktion seitens des Organismus zu betrachten seien. Im Speciellen schrieb man der verschiedene feste Theilchen absorbirenden Thätigkeit der farblosen Blutkörperchen eine defensive Rolle zu[1]. In der allgemeinen Physiologie, wo diese Thätigkeit der weissen Blutkörperchen ebenso bekannt war wie die Ernährungsprocesse der Amoeben, wurde die ganze Erscheinung als intracellulare oder protoplasmatische Verdauung bezeichnet. Metschnikoff bezeichnete diese Erscheinung als Phagocytose und wandte dieselbe für die Erklärung einiger Thatsachen der Embryologie und Zoologie an. — Hierbei musste Metschnikoff, zum Beweis der Rolle der amoeboiden Zellen der Spongien und anderer Thiere bei den Verdauungsprocessen, sich auf die von den Pathologen anerkannte Verdauungsthätigkeit der Osteoblasten und anderer Zellen des menschlichen Körpers stützen. Später übertrug Metschnikoff seine Theorie auf die Pathologie und schlug die Phagocytose als Erklärung der Immunität, Entzündung, Atrophien und vieles andere vor. Indem Metschnikoff in Bezug auf die Entzündung einerseits die Arbeiten von Pasteur, welcher, wie Sie wissen, nachgewiesen hat, dass die Lokalaffektion nur bei einer gewissen Resistenzfähigkeit des Thieres gegen Infektion zu Stande kommt, und andererseits die Arbeiten von Buchner, welcher die Entzündung als einen Heilungsprocess betrachtete, benutzt hat, betrachtete er die Entzündung als eine Anhäufung von Leukocyten und anderen amoeboiden Zellen, welche die Entzündungserreger der intracellularen Verdauung unterwerfen. — In der Frage nach der Immunität in Bezug auf die

---

1) Paschutin, Vorlesungen über allgemeine Pathologie. Bd. 1. 1878.

Infektionen hat Metschnikoff viel Material angehäuft, um zu zeigen, dass beim Tod der Bakterien innerhalb der Zellen die ersteren oft von den amoeboiden Zellen gepackt und regressiven Veränderungen innerhalb der letzteren unterworfen werden.

Metschnikoff's Phagocytose beanspruchte grosses Interesse, da sie die Vorstellung voraussetzte, dass die amöboiden Zellen der Thiere selbstständige Elemente, gleich den frei lebenden Amöben, seien. Dann würde die Immunität und die Widerstandsfähigkeit des Thieres gegen Infektionen nur von den Eigenschaften dieser Zellen, von ihrem Wunsch, Bakterien zu fressen und von ihrer Fähigkeit, die letzteren zu verdauen, abhängen. Es hat sich aber bald gezeigt, dass eine solche Anschauung bezüglich der Leukocyten ganz falsch ist. Ausserdem widerspricht dieselbe sowohl dem Gesetze der Solidarität, welches die Funktionen aller Zellen des Thierkörpers mit einander verbindet, als auch vielen experimentellen Thatsachen. Die letzteren zeigten, dass die Empfindlichkeit der Leukocyten bedeutend kleiner ist, als die der selbstständigen Zellen und dass die Thätigkeit der Leukocyten keineswegs eine willkürliche ist, sondern den von verschiedenen Systemen und Apparaten des Körpers ausgehenden Einflüssen untergeordnet ist.

Das Auffressen der Bakterien seitens der Leukocyten hängt hauptsächlich von der geringen Giftigkeit der letzteren und von der Abwesenheit einer Giftwirkung derselben auf die Gefässe und Nerven ab. Die Rolle der Leukocyten kennzeichnet man daher am besten, wie man es vor Metschnikoff that, durch ihre Bezeichnung als „Strassenkehrer“.

Aber auch diese Charakteristik wird eine einseitige sein, weil man die Funktionen eines lebenden Wesens, seien es auch die Leukocyten, mit einem Worte nicht erschöpfen kann. — Jedenfalls sind die Leukocyten in ihrer Thätigkeit mit den übrigen Thierzellen ganz solidarisch. —

Was nun die intracellulare Verdauung als eine Funktion der Phagocyten anbelangt, so erlauben unsere jetzigen Kenntnisse nicht, dieselbe von der sekretorischen Verdauung zu trennen (s. S. 76). Jede Verdauung geschieht mittelst Fermente, sowohl ausserhalb als auch innerhalb der Zelle. Speciell geschieht die Auflösung der Bakterien nicht durch Verdauungsfermente, sondern durch specifische Fermente, durch die baktericiden Stoffe und Bakteriolysin, die wir noch zu besprechen haben. Schliesslich kann man auch den faktischen Inhalt

der Phagocytose nicht zugeben. So ist z. B. die Entzündung keineswegs eine wohlthätige Reaktion seitens der Phagocyten. Die Entzündung ist im Gegentheil eine Erkrankung der Gewebe und der Gefässe und die Medicin hat Recht, welche dieselbe immer bekämpft hat. Durch genaue Versuche ist nachgewiesen, dass, indem wir die Entzündung verhindern, wir die Heilung des örtlichen Processes beschleunigen[1]).

In der Frage nach der Immunität stellt sich die Geschichte der Lehre von der Phagocytose als eine ununterbrochene Reihe von Enttäuschungen dar. — Den ersten Schlag hat sie durch die Entdeckung der chemischen Vaccine bekommen.| Es zeigte sich, dass die Immunität nicht dadurch erworben wurde, dass die Leucocyten sich gewöhnen, die gegebene Bakterienart zu fressen. Wir haben schon erwähnt, dass es überhaupt keine Gewöhnung seitens der Leukocyten oder anderer Zellen bei den Schutzimpfungen giebt. Der zweite Schlag für die Lehre von der Phagocytose war die Entdeckung der baktericiden Eigenschaften des Blutes, die lange Zeit geleugnet war. Darauf folgten die Antitoxine und die Serotherapie, welche die Phagocytoselehre endgültig ausserhalb jedes wissenschaftlichen Interesses gestellt haben. — Ihr Hauptfehler bestand darin, dass sie alles auf die selbstständige protoplasmatische Thätigkeit zurückführte, während alle Anstrengungen der allgemeinen und der experimentellen Bakteriologie auf die Erklärung der Lebensprocesse durch chemische Faktoren gerichtet waren.

Wir können also in der Lehre von der Phagocytose keine die Immunität erklärende Theorie anerkennen. — Die Infektion kann nicht auf die Verletzung irgend eines Gewebes, ohne in dieses Leiden den ganzen Organismus hineinzuziehen, zurückgeführt werden, da der ganze Organismus an dem Kampf mit der Infektion sich betheiligt[2]). Das Studium der Immunität wird somit zu einem Kapitel aus der Lehre über den Selbstschutz des Organismus. —

Zur Erleichterung dieses Studiums ist es bequem, die Immunität in ihre Bestandtheile zu zerlegen. Die Unempfänglichkeit für die Infektionskrankheiten wird gewöhnlich als aus zwei Faktoren zusammengesetzt betrachtet: der Unempfindlichkeit gegen Bakteriengifte einerseits, der Fähigkeit, pathogene Bakterien zu vernichten andererseits.

---

1) Gamaleia, Ueber die antiphlogistische Therapie; siehe Anhang 5.
2) Richet, Selbstschutz des Organismus. 1895.

Diese zwei Faktoren der Immunität können als antitoxische und bakterieide Eigenschaft des unempfänglichen Organismus bezeichnet werden. — Bakterien rufen, wie wir wissen, die Erkrankungen mittelst der von ihnen abgeschiedenen Gifte hervor. In dem für diese Gifte unempfindlichen Organismus können die pathogenen Bakterien keine Erkrankungen hervorrufen. Mit anderen Worten, bei antitoxischen Eigenschaften besitzt der Organismus Immunität. Aber andererseits erscheint der Organismus auch bei den baktericiden Eigenschaften immun, weil nur die in dem Organismus sich vermehrenden Bakterien denselben inficiren können, und die baktericiden Stoffe, welche die Bakterien vernichten, diese Vermehrung verhindern.

Bevor wir zum ausführlichen Studium der Bedeutung dieser beiden Faktoren übergehen, müssen wir die Frage stellen, ob dieselben wirklich den faktischen Inhalt der Immunität erschöpfen? Unstreitig nicht, und man kann sogar sagen, dass der dritte Faktor, den man ignorirt, eine vorherrschende klinische Bedeutung sowohl für die Infektion, als auch für die Immunität hat. Dieser wichtigste Faktor zeigt sich an folgenden Beispielen. Natürliche Infektionskrankheiten sind bei Menschen und Thieren bei weitem nicht dieselben. So kommt die Diphtherie nur beim Menschen vor, der Milzbrand kommt nicht bei den Nagethieren vor, Pneumokokken rufen verschiedene Erkrankungen nur beim Menschen hervor u. s. w. Dagegen sehen wir, dass der Loeffler'sche Diphtheriebacillus für eine ganze Reihe verschiedener Thiere: Pferde, Schafe, Schweine, Kaninchen, Tauben u. s. w. ausserordentlich giftig ist; durch den Milzbrandbacillus ist es sehr leicht Mäuse, Meerschweinchen und Kaninchen zu tödten; der Pneumococcus ist bei künstlicher Inficirung für Kaninchen und Mäuse äusserst pathogen. Allein die genannten Thiere erweisen sich immun gegen die natürliche Infektion durch alle diese Bakterien. Noch mehr, der Mensch selbst erweist sich oft für diese Bakterien unempfänglich. In den Därmen gesunder Menschen finden wir Choleravibrionen, im Pharynx gesunder Menschen den giftigen Diphtheriebacillus, in der Nasenhöhle den Tuberkelbacillus; der Pneumococcus lebt sehr oft in den Bronchien gesunder Menschen.

Dass diese normalen Träger der giftigen Bakterien gar keine antitoxische oder baktericide Immunität besitzen, wird durch die Thatsache bewiesen, dass sie leicht erkranken können. Nicht nur Traumen rufen croupöse Pneumonie hervor, noch öfter führt dazu die Erkältung. Der septische Vibrio existirt in den Därmen aller Thiere, der

Tetanusbacillus ist auch bei sehr vielen zu finden, und doch rufen sie unter gewöhnlichen Bedingungen keine Erkrankung hervor. In den Därmen der Meerschweinchen und Mäuse sind die Milzbrandsporen gewöhnlich ganz unschädlich, in den Därmen der Hammel dagegen rufen sie tödtliche Erkrankung hervor. Und doch sind Meerschweinchen und Mäuse mehr, als die Hammel, für jede andere künstliche Infektion mit Milzbrand empfindlich. Es ist klar, dass die klinische Immunität in allen diesen Fällen davon abhängt, dass die pathogenen Bakterien unter gewissen Bedingungen in das lebende Gewebe des Thieres eindringen können, unter anderen wieder nicht. Wodurch aber wird dieses Eindringen bedingt? Selbstverständlich geben hier weder der baktericide, noch der antitoxische Faktor, noch die zufälligen Verletzungen des Epithels irgend eine Erklärung. Die Bakterien können in die Gewebe entweder mittelst eigener Kräfte oder mittelst der Kräfte des Thierorganismus eindringen.

Wir wissen schon, dass die Bakterien Sensibilität besitzen. Wir haben schon eine der Aeusserungen der chemischen Empfindlichkeit der Bakterien besprochen, nämlich die positive und die negative Chemotaxis, d. h. Bewegungen derselben, die durch verschiedene chemische Stoffe hervorgerufen werden. Wir haben noch nichts von der anderen Aeusserung der chemischen Empfindlichkeit, welche Chemotropismus heisst, gesagt. Ebenso wie die wachsende Pflanze dem Sonnenlicht zustrebt, welche Erscheinung als positiver und negativer Heliotropismus bezeichnet wird, so können auch die Bakterien in der Richtung einer sie anziehenden Substanz wachsen. Aber diese Erklärung des Eindringens der Bakterien in thierische Gewebe durch den Chemotropismus ist ziemlich unwahrscheinlich, weil der Thierorganismus kein theilnahmsloser Zuschauer bei einem solchen Vorgang bleiben kann. Viel wahrscheinlicher ist die folgende Erklärung. Die weissen Blutkörperchen haben die Eigenschaft, beständig nach der Oberfläche der Schleimhäute hinzuwandern. Dieser Process, sein Ziel und die Bedingungen desselben sind noch wenig studirt. Es ist möglich, dass er auf irgend welche Weise Ernährungszwecken dient. Jedenfalls ergreifen die Leukocyten die Bakterien und können dieselben in die Gewebe hineinziehen, wo die Bakterien ihre pathogenen Wirkungen entfalten. Für unsere Erklärung sprechen viele Thatsachen: sowohl das schnelle Eindringen verschiedener unbelebter Partikeln in die Schleimhaut, als auch die Thatsache, dass man in den Leukocyten Tuberkelbacillen findet, die unbeweglich sind und in dem

Inhalt des Darmes nicht weiter wachsen. Ausserdem ist bekannt, dass die Infektionen gewöhnlich an solchen Stellen, wie Mandeln, Peyer'schen Plaques u. dgl., also Orten, die einen Massenaustritt von Leukocyten zeigen, stattfinden. Von unserem Standpunkt aus hängt also die klinische Immunität davon ab, dass die Leukocyten keine positive Chemotaxis zu den gegebenen pathogenen Bakterien haben. Wenn also die Bakterien die Anziehungskraft für Leukocyten verlieren, kommt keine Erkrankung zu Stande. Etwas Aehnliches kann man innerhalb der lebenden Gewebe beobachten. Die Frösche sind für Tuberkulose unempfänglich, und die Bacillen liegen innerhalb der Gewebe derselben, ohne eine Reaktion hervorzurufen. Dasselbe geschieht in den Geweben der Kaninchen, wie ich an den Präparaten von Kostenitsch und Wolkoff beobachtet habe: freie Tuberkelbacillen können ruhig liegen bleiben, ohne eine Reaktion oder eine Erkrankung hervorzurufen. Ich glaube also, dass die Bakterien in chemotaktischer Weise die Leukocyten beeinflussen müssen, um eine Infektion zu bewirken. Vielleicht ist auch in dieser Rolle der Leukocyten, der Infektionserreger, die Erklärung der Pathogenese der Erkältung enthalten. Die Wärme beschleunigt, wie ich auf der Conjunctiva des Auges beobachtet habe, den Austritt von Leukocyten auf die Oberfläche der Schleimhaut; die Kälte treibt sie wahrscheinlich zurück und veranlasst sie, Bakterien in reichlicher Menge in die Gewebe zu bringen. Uebrigens sind das alles Fragen, die leicht durch Versuche zu entscheiden sind.

Selbstverständlich sind von allen in die Gewebe hineingebrachten Bakterien nur wenige, nämlich die pathogenen, fähig, in dem Thier zu leben und sich darin zu vermehren. Die Mehrzahl geht in den Leukocyten oder in den Gewebesäften zu Grunde in Folge der normalen baktericiden Eigenschaften des Organismus. Die pathogenen Bakterien dagegen vermehren sich innerhalb oder ausserhalb der Leukocyten, scheiden Gifte ab und bedingen die Infektion. Die Bakteriengifte wirken auf das vorliegende Gewebe ein und, indem sie in das Blut hineingelangen, bedingen sie die allgemeine Vergiftung. Ihre Lokalwirkung wird gewöhnlich auf die Erscheinungen der exsudativen Entzündung von verschiedener Intensität zurückgeführt, in Abhängigkeit von der Kraft und Concentration des Giftes. Die hämorrhagische Entzündung ist der Ausdruck der stärksten Giftigkeit der Bakterien. Indem diese Gifte in das Blut hineingelangen, verhindern sie die Bildung jedes örtlichen Entzündungsherdes. Auf

diese Weise findet die Richtigkeit der schlechten prognostischen Bedeutung des Abblassens von Exanthemen (Scharlach, Morbilli etc.) ihre experimentelle Bestätigung. Die Entzündung wird von den Giften coupirt erstens in Folge der Lähmung des vasomotorischen Centrums; zweitens in Folge der Einwirkung auf das Endothel der Gefässe und drittens in Folge der Lähmung der Leukocyten. Andere Gifte rufen Eiterung hervor. Dies sind wahrscheinlich diejenigen Gifte, welche eine nekrotisirende Wirkung auf die Gewebselemente und hauptsächlich auf die Leukocyten haben. In dem Staphylococcus, dem gewöhnlichen Mikroben der Eiterung, ist ein besonderes Gift — Leukocydin — gefunden, welches die Leukocyten tödtet. Die Entzündung hat wahrscheinlich zum Zweck und zum Resultat die Lokalisirung, die Beschränkung einer Infektion auf einen umschriebenen Ort. Dieses Resultat wird durch die Verstopfung der Gewebslücken erreicht in Folge einer besonderen Verlagerung der Bindegewebsbündel, welche durch das entzündliche Exsudat ausgedehnt sind. Die Bakterien werden aber zum Theil von Blut und Lymphe weitergeschwemmt. Der Weg durch die Lymphgefässe ist für Bakterien ungünstig, weil die Lymphdrüsen dieselben zurückhalten und ihre Giftigkeit abschwächen. In dem Blutgefässsystem unterliegen ebenfalls alle Bakterien, sogar die giftigsten, im Anfang der Infektion einer mehr oder weniger vollständigen Zerstörung. In welchen Organen diese Zerstörung stattfindet, ist einstweilen nicht festgestellt. Es ist möglich, dass verschiedene blutbildende Organe — Milz, Thymus, Knochenmark — diese Funktion in Abhängigkeit von der Art der Bakterien übernehmen. Im Falle der Genesung wird diese zerstörende Thätigkeit durch eine grosse Produktion der baktericiden Stoffe verstärkt. Im Falle der tödtlichen Infektion werden die zerstörenden Substanzen durch Bakteriengifte paralysirt. Diese Gifte haben, wie wir wissen, die Eigenschaft, das Blut oder die Gewebsflüssigkeit oder die Zellsubstanz zu coaguliren. Das Hauptschutzorgan des Thieres in Bezug auf Gifte ist die Leber. Sie hat die Eigenschaft, alle Gifte und hauptsächlich verschiedene coagulirende und synthetische Fermente zurückzuhalten. Die letzte Thatsache ist durch merkwürdige Versuche von Delezenne bewiesen. Bekanntlich ruft eine ganze Reihe von Substanzen eine Thrombenbildung im Blut hervor, und das Blut verliert darauf seine Coagulationsfähigkeit. Delezenne zeigte nun, dass diese Erscheinung unter Betheiligung der weissen Blutkörperchen und der Leber zu Stande kommt. Indem die Leukocyten durch verschiedene

in das Blut eingeführte Substanzen zerfallen, scheiden sie aus ihren Kernen Nucleinsäure ab, welche das Blut in flüssigem Zustande erhält. Die Leber absorbirt die Nucleinsäure und lässt das Histon allein zurück. Daher verliert das mit Pepton vermischte und durch die Leber hindurchgeführte Blut die Fähigkeit zu coaguliren. Vielleicht entstehen auch auf diese Weise die Antitoxine aus Toxinen.

Die Infektionen werden gewöhnlich von Fieber begleitet. Man nimmt an, dass die fieberhafte Temperaturerhöhung die Selbstheilung befördert. In der That haben Versuche mit dem künstlich durch einen Stich in das verlängerte Mark hervorgerufenen Fieber gezeigt, dass soclhe Thiere besser als die normalen gewisse Infektionen vertragen. Die nähere Bedeutung des dabei stattfindenden Processes ist uns bisweilen nicht bekannt. Das Gesagte genügt, um Ihnen zu zeigen, wie komplicirt die Erscheinungen der Infektion und der Immunität, und wie ungenügend unsere Kenntnisse auf diesem Gebiete sind.

Nur in einer Richtung ist die Frage bis zu einem gewissen Grade geklärt, nämlich in Bezug auf die baktericiden Stoffe. Dieselben werden den Gegenstand der folgenden Vorlesungen bilden.

Literatur der zwölften Vorlesung:

Gamaleia, Sur la lésion locale dans les maladies microbiennes. Arch. de Medécine expérim. 1891. No. 2. — Metschnikoff, Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammat. 1892. — Derselbe, Immunität. In Weil's Handbuch der Hygiene. 1897.

Dreizehnte Vorlesung.

Baktericide Stoffe.

Die Untersuchungen über die Koagulation des Blutes von Alexander Schmidt und seinen Schülern. Gromann's Entdeckung. Fodor's Versuche. Dic Arbeiten von Flügge's Schülern. Nuttall und die Feststellung der baktericiden Eigenschaften des Blutes. Die Frage nach der Natur dieser Eigenschaften. Nissen's Arbeit. Globulicide Eigenschaften. Daremberg, Buchner. Verschiedene Reaktionen des Blutes, die den baktericiden mehr oder weniger nahe stehen. Die Giftigkeit desselben. Katalytische und glykolytische Wirkung. Seine Wirkung auf Stärke, Pepton, Eiweisskörper. Die Auflösung des Fibrins. Verschiedene Versuche, die baktericiden Eigenschaften zu erklären. Buchner's aktive Eiweissstoffe. Die Erklärung des Verfassers: Baktericide Stoffe sind Fermente, die Bakterien auflösen. Die Frage nach der Rolle der baktericiden Stoffe bei der Infektion und bei der Immunität. Einwände gegen die Bedeutung der Baktericidität für den lebenden Organismus. Seltenes Zusammenfallen der Immunität mit der Baktericidität des Blutes. Verstärkte baktericide Eigenschaften des Blutes der vaccinirten Thiere. Die Abwesenheit dieser Verstärkung in vielen Fällen. Erklärung des Verfassers: Ungeachtet aller Widersprüche erscheinen die baktericiden Stoffe als specifisches Mittel der Thiere für die Vernichtung der Bakterien. Heilsame Stoffe. R. Pfeiffer's Versuche. Ehrlich's Hypothese. Entstehung der baktericiden und der heilsamen Stoffe. Die Bedeutung der Leukocyten. Agglutinirende Eigenschaften des Serums.

Wir haben gesehen, dass die Immunität sich wenigsten aus drei Faktoren zusammensetzt: aus den klinischen Unempfänglichkeit und den antitoxischen und antiseptisehen Eigenschaften des Blutes. Der erste dieser Faktoren spielt eine grosse Rolle bei der natürlichen Erkrankung des Menschen und der Thiere. Wir sind umgeben und tragen auf unserem Körper und innerhalb desselben eine Menge von pathogenen Bakterien, die zu bekämpfen unser Organismus unfähig wäre, die aber unter gewöhnlichen Bedingungen in unsere Gewebe nicht

eindringen können. Die Fähigkeit der Thierzellen, Antitoxine zu produciren, beansprucht ein grosses Interesse, und zwar nicht nur ein praktisches, sondern auch ein theoretisches, da wir es augenscheinlich dabei mit einem physiologischen Grundgesetz zu thun haben. Am meisten erforscht, der verhältnissmässigen Leichtigkeit des Studiums nach, sind die bakterientödtenden Eigenschaften des lebenden Organismus. Ausgedehnte und genaue Untersuchungen, die von Alexander Schmidt in Bezug auf die Frage nach der Koagulation des Blutes vorgenommen wurden, führten zu einigen Resultaten, deren biologische Bedeutung die Grenzen der ursprünglichen physiologischen Aufgabe weit überschritten hat. So fand Rauschenbach, einer der Schüler des Dorpater Professors, dass die Coagulation des filtrirten Plasmas des Pferdeblutes nicht nur durch Leukocyten, sondern überhaupt durch alle Zellen sowohl thierischen, als auch pflanzlichen Ursprungs hervorgerufen werden kann. Zellen der Lymphdrüsen, Eiterkörperchen, entfärbte Körperchen des Vogelblutes, Hefe, Spermatozoide, Protozoen bewirken die Coagulation des Plasmas und vergrössern die Menge des erhaltenen Fibrins. Am energischsten wirkten in dieser Beziehung die Spermatozoiden. Gromann, ein anderer Schüler von Alexander Schmidt, studirte ausführlicher verschiedene Pflanzenzellen: Schimmel und Bakterien. Er fand, dass dieselben ebenfalls eine koagulirende Wirkung auf das Plasma ausüben. Aber ausserdem bemerkte er die Reaktion des Plasmas auf die Mikroben. Die letzteren erlitten gewisse Veränderungen unter dem Einfluss des Plasmas, und die Milzbrandbacillen verloren ihre Giftigkeit. Man darf dabei nicht vergessen, dass die Dorpater Schule längst die Zerstörung der Leukocyten durch das Plasma festgestellt hatte.

Diese Thatsachen blieben auf ein specielles Gebiet — die Physiologie der Blutcoagulation — beschränkt, bis die Bakteriologie die Frage nach den Ursachen der Immunität aufwarf. Die Aufmerksamkeit der Bakteriologen in ihrer Erforschung der Faktoren, welche Bakterien im Thierkörper vernichten könnten, erstreckte sich unter anderem auch auf das Blut. Fodor konstatirte, dass verschiedene Mikroben, in das Blutsystem der Thiere eingeführt, schnell aus demselben verschwanden. Er vermuthete, dass das Blut die Eigenschaft besitze, Bakterien zu tödten. Zur Kontrole dieser Vermuthung impfte Fodor Milzbrandbacillen in Thierblut. Indem er aus diesem das Material zum Besäen in gewöhnliche Nährmedien entnahm, bemerkte er, dass die Anzahl der Bacillen, anstatt sich im Blut zu vermehren,

im Beginn eine Abnahme zeigt. Er schloss daraus, dass das Blut in der That bakteriocide Eigenschaften habe. In den systematischen Untersuchungen, die Flügge in seinem Laboratorium in Bezug auf die Frage nach der Immunität unternommen hat, überliess er Nuttall das Studium des Einflusses des Blutes auf Bakterien, der von Gromann und Fodor beobachtet war. Von dieser Arbeit Nuttall's her kann man die Entdeckung der baktericiden Wirkung der Thierflüssigkeiten datiren. Er wandte zwei Untersuchungsmethoden an: die mikroskopische Beobachtung und die Kultur.

Zunächst liess er Flüssigkeiten (hauptsächlich Blut) verschiedener Thiere, im hängenden Tropfen auf dem Erwärmungstisch auf Milzbrandbacillen wirken, und beobachtete direkt unter dem Mikroskop die Veränderungen der Bacillen. Er bemerkte, dass dieselben bald eine gewisse Degeneration erlitten. An dem Bakterienkörper bildeten sich Vorwölbungen in Form von Knoten oder Zapfen, und die Bakterien verloren allmählich die Fähigkeit, durch Anilinfarben gefärbt zu werden. Um festzustellen, ob diese morphologischen Veränderungen vom Tod der Bakterien begleitet würden, züchtete Nuttall Kulturen auf Gelatineplatten, indem er für das Besäen, nach verschiedenen Zeitintervallen, Proben gleicher Grösse dem mit Bakterien gemischten Blut entnahm. Indem er die Menge der auf der Gelatine entstandenen Kolonien zählte, konnte er die Zahl der lebenden Bakterien bestimmen, die im Blute zur Zeit, als die Probe entnommen wurde, enthalten waren. Nuttall konnte mit Sicherheit den Nachweis führen, dass die Bakterien schnell und sicher in den thierischen Flüssigkeiten vernichtet wurden. Nach 2—4stündlichem Aufenthalt im Blut bei einer Temperatur von 35° sank die Zahl der in der Probe enthaltenen Bakterien bis auf zehn und weniger, an Stelle der zehn- und hunderttausende, die gesät waren. Eine vollständige Zerstörung aller Bakterien wurde selten beobachtet; es blieben gewöhnlich einige Exemplare, die bald anfingen, sich zu vermehren und schliesslich das ganze Blut überschwemmten, indem sie zahlreiche Kolonien auf der von ihnen besäten Gelatine entstehen liessen. Ausser diesem allgemeinen Resultat hat Nuttall viele interessante Eigenthümlichkeiten notirt. Er beobachtete, dass Säfte verschiedener Thiere eine ungleiche baktericide Fähigkeit besitzen. So z. B. wirkt Mäuseblut garnicht auf die Milzbrandbacillen, während Kaninchenblut dieselben in kurzer Zeit vernichtet. Verschiedene Mikroben besitzen eine ungleiche Resistenzfähigkeit in Bezug auf die baktericide Wirkung. Der Heubacillus und

die Milzbrandbacillen sind gegen Kaninchenblut sehr empfindlich, während der Staphylococcus aureus von demselben garnicht afficirt wird. Besonders interessant war die von Nuttall gefundene Thatsache, dass eine halbstündige Erwärmung der Thierflüssigkeiten auf 55° genügt, um denselben jede bactericide Eigenschaft zu nehmen, und sie geradezu in Nährbouillon zu verwandeln. Mit dieser Arbeit Nuttall's beginnt eine neue Epoche in der Bakteriologie. Von allen Seiten fing man an, die neuen von Nuttall gefundenen Eigenschaften der thierischen Säfte eifrig zu studiren. Man bemühte sich in die Natur dieser geheimnissvollen Eigenschaften einzudringen und ihre Beziehung zu der Immunität aufzuklären. In Bezug auf diese beiden Fragen hat die Wissenschaft viele interessante Thatsachen gesammelt und ist zu sehr wichtigen Resultaten gekommen.

Betrachten wir zuerst die erste derselben, nämlich die Untersuchungen, die zur Charakterisirung dieser neuen baktericiden Eigenschaften der Thiere vorgenommen wurden. Wie wir wissen, wurden die baktericiden Eigenschaften der Thiersäfte beim Studium der Koagulation des Blutes gefunden. Es entstand natürlich die Frage, worin besteht die Beziehung zwischen der Koagulation des Blutes und der baktericiden Fähigkeit desselben? Niessen stellte in Flügge's Laboratorium Versuche in dieser Richtung an. Er studirte die baktericiden Eigenschaften des Blutes, dem künstlich die Möglichkeit zu koaguliren genommen war. Das peptonisirte Blut eines Hundes, welches koagulationsunfähig gemacht war, zerstörte nichts desto weniger energisch die Bakterien. Dagegen wird das mit 25 pCt. Magnesiumsulfatlösung (2 Volum Blut auf 1 Volum Salzlösung) vermischte Blut koagulationsunfähig und verliert jede baktericide Eigenschaft. Das Blut schliesslich, dem die Koagulationsfähigkeit durch vorhergehende intravenöse Einführung einer grossen Menge von Bakterien genommen ist, verliert auch seine baktericiden Eigenschaften. Indem Niessen sich auf die von M. Schmidt und seiner Schule erworbenen Resultate stützt, findet er folgende Erklärung für alle diese Erscheinungen. Das Blut verhält sich zu den Bakterien ebenso wie zu den Leukocyten und die Baktericidität ist nur eine der Aeusserungen der zerstörenden Fähigkeit des Plasmas in Bezug auf verschiedene Zellen.

Einige Jahre später wurde dieser Schluss von Niessen durch Daremberg's Untersuchungen bestätigt. Daremberg studirte die Auflösung der rothen Blutkörperchen im Blut fremdartiger Thiere

und bemerkte, dass diese Zerstörung eine vollständige Analogie mit der Vernichtung der Bakterien im Blutserum darstellt. In beiden Fällen nämlich wird das Serum nach einer halbstündigen Erwärmung auf 55° vollständig inactiv. Indem Buchner diese Untersuchungen von Daremberg bestätigte, fügte er noch die Thatsache hinzu, dass das Serum auch auf die Leukocyten andersartiger Thiere wirkt; es tödtet dieselben, wie man aus der Aufhebung ihrer Beweglichkeit ersehen kann. Wir müssen hinzufügen, dass ausser diesen globuliciden und baktericiden Wirkungen, in dem Plasma und in dem Serum des Blutes noch viele andere existiren, die ebenfalls durch eine mehr oder weniger hohe Temperatur vernichtet werden.

Vor allem ist als eine den vorangehenden nahestehende Erscheinung die Giftigkeit des defibrinirten Blutes und Serums für eine andere Thierspecies zu notiren. Diese Giftigkeit, die bereits bei der Einführung der Transfusion in die Therapie gefunden und studirt worden ist, ist durch die globulicide Fähigkeit allein nicht zu erklären. Uebrigens erreicht diese Giftigkeit bei einigen Thieren einen sehr hohen Grad. So ist z. B. das Blut einiger Thiere (der Aale, der Muränen) sehr giftig. Das Gift dieses Blutes hat Mossot als Ichthyotoxicum bezeichnet. Er fand, dass dieses Gift durch Kochen, peptische Verdauung, Essigsäure und Salzsäure zerstört wird; durch 90 proc. Alkohol wird es gefällt.

Später haben Physalix und Bertrand die Giftigkeit des Blutes der Braune, der Schlange und der Viper zum Gegenstand sehr interessanter Untersuchungen gemacht. Sie haben festgestellt, dass das Blut dieser Thiere Toxine enthält, die den von den Drüsen derselben abgeschiedenen analog sind. Somit wird die Vermuthung wahrscheinlich, dass die Giftigkeit des Blutes dieser Thiere durch die innere Secretion ihrer Drüsen (Secretion interne) verursacht wird.

Es ist noch eine Reihe von chemischen Reactionen bekannt, die durch das nicht überhitzte Serum und Blut bedingt werden. Zunächst die katalytische Wirkung derselben auf das Wasserstoffsuperoxyd. Die Eigenschaft H_2O_2 zu zerlegen besitzt nicht das Blut allein, sondern alle lebenden Gewebe. Sie ist hauptsächlich an Nucleine gebunden. Die letzteren verlieren diese katalytische Fähigkeit nicht nur durch Erwärmung über 70°, sondern auch durch die Einwirkung von Alkohol. Mit dieser Fähigkeit ist auch die glykolytische Wirkung des Blutes eng verbunden. Spitzer zeigte, dass die Oxydation des

Zuckers durch Blut und Gewebe parallel ihrer katalytischen Wirkung auf das Sauerstoffsuperoxyd verläuft. In beiden Fällen wird die Reaction durch ein oxydirendes Ferment, Sauerstoffüberträger (Moritz Franke) oder, nach der jetzigen Terminologie, durch eine Oxydase (S. 84) vermittelt. Und nicht nur Zucker allein wird der Oxydation unterworfen, sondern auch die Aldehyde und Alkohole erleiden bei gleichen Bedingungen dasselbe (Schmiedeberg und Jacquet).

Das Blut und das Serum üben ebenfalls eine diastatische Wirkung auf Glycogen und Stärke aus und verwandeln dieselben in Dextrose.

Vor kurzem hat Lépine gefunden, dass das Blut ausserdem auf Pepton wirkt, indem es das letztere in Zucker verwandelt. Diese peptozuckerbildende Wirkung ist am besten zwischen 56° und 58° merklich, wenn die glykolytische Fähigkeit des Blutes vernichtet wird. Was nun die Wirkung des Serums und Plasmas auf Eiweisskörper anbelangt, so ist in dieser Beziehung noch wenig bekannt. Hammarsten und Alexander Schmidt haben beobachtet, dass die Nucleoalbumine im Blut ihre charakteristische Reaction verlieren und sich wie Globuline verhalten. Nach der Beobachtung von Hammarsten hört das Casein auf, durch Labfermente zu coaguliren. Schliesslich ist noch auf die Auflösung des Fibrins durch das Serum hinzuweisen. De Marboix und Denys haben beobachtet, dass im Blut bei 37° in Gegenwart von antiseptischen Stoffen, wie Chloroform, Thymol, Phenol, eine Peptonisirung des Hämoglobins und Fibrins zu Stande kommt, welche die letzteren in Tyrosin und Leucin verwandelt. Sie constatirten ferner, dass das Serum eines Hundes Hundefibrin schnell auflöst, auf welches kein anderes frisches Serum (vom Schwein, Hammel, Ochsen oder Pferd) wirkt, welches aber von diesen letzteren verdaut wird, nachdem die Eiweissstoffe derselben durch Kochen koagulirt sind. Beim Hinzusetzen eines fremden Serums verliert das Serum des Hundes seine verdauenden Eigenschaften in Bezug auf das Fibrin des Hundeblutes. Doch ist hierbei zu bemerken, dass viele Experimentatoren diese Anwesenheit des Trypsins in irgend welchen Geweben oder Säften, ausser dem Pancreas, leugnen. Besonders ist auf die negativen Untersuchungen hinzuweisen, die nach der genauen Methode von Arthus und Huber angestellt worden sind. Welcher dieser mannigfaltigen Eigenschaften entspricht nun am meisten die Baktericidität des Serums?

Buchner, der die ausgedehntesten Untersuchungen in Bezug auf die Frage nach der Natur der baktericiden Stoffe, die er als Alexine bezeichnete, ausgeführt hat, ist zu folgenden Schlüssen gekommen. Die Alexine gehören nicht zu den Verdauungsfermenten, weil die letzteren keine baktericide Wirkung besitzen. Die Alexine haben ferner keine Beziehung zu der Oxydation oder Gährung, da die Anwesenheit des Sauerstoffs für dieselben gleichgültig ist. Die Baktericidität beruht auf einer besonderen Thätigkeit des lebenden Thiereiweisses, welches, wie Buchner meint, die Fähigkeit besitzt, das lebende Eiweiss der Bakterien zu tödten. Dieser Unterschied zwischen dem lebenden aktiven und passiven Eiweiss, welcher von Pflüger, Loew und anderen Physiologen (s. 15. Vorlesung) angenommen wird, wird von Buchner nicht durch verschiedene chemische Reaktionen beider Stoffe, sondern durch ihren verschiedenen molekulären Bau erklärt (Nägeli).

In der nächsten Vorlesung werden wir sehen, dass unsere Untersuchungen eine ganz andere Antwort auf die gestellte Frage geben und erlauben, die Alexine einer ganz bestimmten Klasse von Substanzen zuzurechnen, nämlich der Bakteriolysine, Fermente, welche die Bakterien zerstören. Die von uns bis jetzt mitgetheilten Thatsachen über verschiedene Eigenschaften des Plasmas und des Serums des Blutes genügen indessen, um eine vollständige Analogie zwischen dem Thierorganismus und den Bakterienzellen in Bezug auf Fermentabscheidung festzustellen. Ebenso wie man in einer Nährbouillon, in der Bakterien leben, verschiedenartige Fermente finden kann, die den Ernährungszwecken dienen, so finden sich im Serum der Thiere die verschiedenartigsten Gährungsstoffe. Sowohl in dem einen, als auch in dem anderen Falle folgt aus dem Befund dieser Fermente in der gegebenen Flüssigkeit keineswegs, dass sie in dieser Flüssigkeit ihre normalen Funktionen erfüllen (s. S. 76), da ja, wie wir oben gesehen, in die Flüssigkeit auch die in den Zellen im Ueberschuss producirten und nicht verbrauchten Fermente ausgeschieden werden. Diese Analogie zwischen den Thieren und den Bakterien geht, wie wir bald sehen werden, noch weiter.

Wenden wir uns jetzt zu der zweiten der anfangs gestellten Fragen: zur Bedeutung der baktericiden Eigenschaften für die Erklärung der Immunität. Wie soll man die baktericide Fähigkeit der Thiersäfte betrachten? Können die Alexine zur Zerstörung der Bakte-

rien im Thierkörper dienen, oder sind sie, wie die Lehre von der Phagocytose behauptet, künstliche Producte, die in dem Thierorganismus nicht enthalten sind und die keine Bedeutung für die Immunität besitzen?

Die Bedeutung der baktericiden Eigenschaften der Thiere wurde keineswegs sofort erkannt. Es fanden sich Autoren, die behaupteten, dass es überhaupt keine baktericide Eigenschaften gebe, dass die Bakterien im Serum nicht vernichtet würden, sondern nur an den Gefässwänden klebten und nicht herausgezogen werden könnten; dass das Serum auf die giftigen Bakterien nicht einwirke, sondern nur auf abgeschwächte und kranke; dass das Serum endlich auf die Bakterien nicht durch irgend welche Alexine, sondern einfach durch Aenderung der Concentration des Mediums wirke. Wir wollen bei allen diesen Einwänden nicht stehen bleiben, da dieselben längst von Buchner widerlegt sind, welcher ihre vollständige Unhaltbarkeit nachgewiesen hat. —

Viel interessanter ist die folgende Thatsache, die von Nuttall gefunden ist und die bis jetzt die Hauptstütze der gegnerischen Angriffe auf die Bedeutung der Alexine bildet. Die Immunität der Thiere in Bezug auf die Infektionen fällt keineswegs zusammen mit der Baktericidität ihres Blutes für die entsprechenden Bakterien. So ist das Kaninchen für den Milzbrand sehr empfänglich, aber sein Blut tödtet sehr energisch die Milzbrandbakterien. Der Hund dagegen ist für den Milzbrand unempfänglich, aber in seinem Blut vermehren sich die Milzbrandbacillen ausgezeichnet. Die Immunität fällt somit mit der Baktericidität durchaus nicht zusammen.

In anderen Fällen dagegen beobachtet man ein vollkommenes Uebereinstimmen. Ein solches wird beobachtet beim Vergleich des Serums eines empfänglichen Thieres mit dem Serum des Thieres derselben Art, welches vor der Infection vaccinirt ist. So vernichtet das Blut von Meerschweinchen, welche mit dem Geflügelvibrio vaccinirt sind, diese Bakterie, welche im Blut frischer nicht vaccinirter Thiere sich, ohne auf Widerstand zu stossen ,vermehrt. Eine ähnliche Zunahme der Baktericidität des Blutes — nach der Vaccination — wird auch bei vielen anderen Infektionen beobachtet, wie z. B. bei Cholera, symptomatischem Carbunkel, Pyocyanose u. s. w. Allein auch in dieser Beziehung werden Ausnahmen beobachtet.

Erstens gehören hierher die Intoxikationen, wie Diphtherie, Tetanus und andere. Bei denselben häufen sich im Blut der zu vacci-

nirenden Thiere nicht baktericide Stoffe, sondern Gegengifte an. Wir haben schon die Entdeckung der letzteren von Behring besprochen, welcher seine Theorie der Antitoxine ganz parallel den in Bezug auf die Alexine bekannten Thatsachen aufbaute (s. S. 125). Erstens wird die durch Vaccination verstärkte baktericide Fähigkeit im Laufe der Zeit mehr oder weniger schnell nach der Vaccination abgeschwächt, und die vaccinirten Thiere, die sich von den normalen durch ihre Baktericidität nicht unterscheiden, bleiben nichtsdestoweniger immun. Allein dieses Nichtzusammenfallen der Immunität mit den baktericiden Eigenschaften entzieht keineswegs den letzteren ihre Bedeutung als Mittel zur Zerstörung der Bakterien im Thierorganismus. Schon vor zehn Jahren habe ich die Meinung ausgesprochen, dass die Immunität nicht durch aktuelle, sondern durch potenzielle Baktericidität charakterisirt werden muss; mit anderen Worten, die für irgend eine Infektion unempfänglichen Thiere kennzeichnen sich durch ihre Fähigkeit, je nach Bedarf entsprechende baktericide Stoffe zu produciren. Diese baktericiden Stoffe sind nur Werkzeuge des Selbstschutzes, welche das Thier im Nothfalle bereitet und die überhaupt in den Säften desselben nicht fertig enthalten sind. Wenn man dieselben öfter bei vaccinirten, als bei natürlich immunen Thieren findet, so geschieht das in Folge der ungleichen Versuchsbedingungen: die vaccinirten werden vorläufig der Wirkung der Vaccine, d. h. der entsprechenden Bakterien oder der Produkte derselben, ausgesetzt. Sogar nach der Infektion kann das Blut nicht-baktericid bleiben, wenn die baktericiden Stoffe von der Stelle der Infektion aus nicht in genügender Menge in die allgemeine Blutcirkulation übergehen.

Indem wir zu unserer früheren Analogie mit der Produktion der Fermente seitens der Mikroben zurückkehren, wollen wir uns erinnern, dass viele der letzteren nur bei entsprechender Ernährung bereitet werden (s. S. 82), und dass viele Fermente in das umgebende Medium nicht übergehen und deshalb darin nicht entdeckt werden können (s. S. 83). In dem von uns mit dem Invertin citirten Falle findet man in der umgebenden Flüssigkeit nur den Ueberschuss des Ferments. Ebenso dienen die baktericiden Stoffe im Blut nur als Zeichen ihrer Existenz an der Stelle der Infektion. Wie die Mikroben sich angewöhnen, passende Verdauungsfermente zu bereiten (s. S. 82), so gewöhnt auch die Vaccination die Thiere, entsprechende baktericide Stoffe zu bereiten. In der nächsten Vorlesung werden wir sehen,

dass diese Analogie noch vollständiger ist, da die baktericiden Stoffe den Verdauungsfermenten nahe verwandt erscheinen.

Sehr nahe den baktericiden sind noch andere Eigenschaften der Thiersäfte, die später gefunden sind und zu denen wir jetzt übergehen wollen.

Gleich nach der Entdeckung der Serotherapie von Behring wurde bewiesen, dass das Blut und das Serum bei septikämischen Krankheiten ebenfalls die Immunität übertragen könne. Sogar in nichtbaktericidem Zustande kann das Blut der vaccinirten Thiere die Immunität übertragen und therapeutisch wirksam sein. Worin besteht nun die Beziehung zwischen den baktericiden und therapeutischen Eigenschaften des Serums? Beide sind augenscheinlich nicht identisch. Sie unterscheiden sich von einander durch ungleiche Widerstandsfähigkeit: die baktericiden werden durch eine Temperatur von 55° vernichtet, die heilenden dagegen vertragen weit höhere Temperaturen, auch das Sonnenlicht, Fäulniss u. s. w. Allein es existirt zwischen denselben ein genetischer Zusammenhang, welcher hauptsächlich durch die Untersuchungen von R. Pfeiffer nachgewiesen ist. Dieser Gelehrte fand, dass die Injektion des Heilserums, welches keine baktericide Eigenschaft hat, gegen die Choleravibrionen an normalen Meerschweinchen, deren Blut ebenfalls die Fähigkeit nicht besitzt, Choleravibrionen zu tödten, in diesem Blut energische baktericide Eigenschaften hervorruft. Später wurde in Pasteur's Institut gezeigt, dass eine solche Bildung der baktericiden Stoffe aus zwei nichtbaktericiden Thierflüssigkeiten auch in vitro, ausserhalb des Thierorganismus, erhalten werden kann. Indem man das Heilserum mit dem Serum unvaccinirter Meerschweinchen vermischt, kann man konstatiren, dass dieses Gemisch baktericide Eigenschaften erlangt. Vor Kurzem hat Ehrlich folgende Erklärung dieser Thatsachen gegeben: die baktericiden Stoffe entstehen augenscheinlich aus einer Vereinigung mit irgend einer Substanz des frischen Serums, nämlich mit demjenigen peptischen Ferment, welches, wie viele Chemiker annehmen, stets darin enthalten ist. In der nächsten Vorlesung werden wir sehen, wieweit die Erklärung Ehrlich's den experimentellen Thatsachen entspricht.

Die Frage nach der Entstehung der baktericiden und der heilenden Stoffe ist sehr interessant. Hankin fand, dass dieselben an die eosinophilen Körnchen der Leukocyten gebunden sind. Indem diese

Körnchen in das Serum gelangen, verstärken sie die baktericiden Eigenschaften desselben. Eine ganze Reihe von Forschern, von Buchner an, fand, dass das Serum in der That seine baktericiden Eigenschaften diesen oder anderen Leukocyten verdankt. Extrakte aus Leukocyten erweisen sich als sehr baktericid. Dabei ist zu beachten, dass die eosinophilen Körnchen oft scheinbar aus irgend welchen Bestandtheilen der Bakterien entstehen. Die Kernsubstanz der Bakterien, welche durch basische Farbstoffe gefärbt wird, kann sich leicht in eine eosinophile verwandeln, d. h. eine solche, welche sich mit sauren Farbstoffen vereinigt. Diese Thatsache lässt sich leicht bei der besonderen Färbung der normalen Bakterien konstatiren, und noch leichter an den in den alten Kulturen veränderten Bakterien oder an den Flüssigkeiten oder an den Zellen des Thieres. Es ist möglich, dass der eosinophile Stoff Material zur Produktion von heilenden und baktericiden Stoffen liefert. In der vorigen Vorlesung haben wir schon erwähnt, dass diese Produktion in den bluterzeugenden Organen stattfindet, die für verschiedene Mikroben verschieden sind: in der Milz, im Knochenmark, in der Thymus. Um morphologisch zu sprechen, fallen in diesen Organen die eosinophilen Körnchen mit der Kernsubstanz der Zellen zusammen, weil nur auf diese Weise die Immunität dauerhaft, stabil und fest werden kann. Chemisch gedacht vereinigt sich die Protamin- und die Histonsubstanz der Bakterien, in der wir das chemische Vaccin erblicken müssen, mit der Nucleinsäure der Thierzellen, um einen Bestandtheil ihrer Kerne zu bilden, aus welchem eben der heilsame Stoff entsteht.

Das Serum der geschützten Thiere hat oft ausser baktericiden noch agglutinirende Eigenschaften. Schon Charrin und Roger beobachteten, dass im Serum der Thiere, die gegen den Bac. pyocyaneus vaccinirt sind, diese Mikroben sich in Form von Flocken gruppiren, indem einzelne Individuen zu Haufen zusammenkleben. Gruber beobachtete dieselbe Erscheinung bei den Thieren, die gegen Typhus abdominalis vaccinirt waren. Widal wies nach, dass eine ähnliche Agglutination im Blut der Menschen beobachtet wird, die an Typhus abdominalis leiden, und dass die agglutinirenden Eigenschaften des Serums von den baktericiden unabhängig sind. Kraus fand, dass die Agglutination eine Coagulation ist, welche durch aktives Serum sogar in den filtrirten Kulturen des Typhusbacillus oder des Choleravibrios hervorgebracht wird. Nicoll zeigte, dass die Kultursubstanz, welche unter dem Einfluss des vaccinalen Serums coagulirt, sehr

stabil ist, eine Erwärmung auf über 100° verträgt und in Aether-Alkohol sich löst. Welche Stoffe des Serums diese agglutinirende Wirkung haben und worin ihre Rolle bei der Immunität besteht, ist uns einstweilen unbekannt.

Literatur der dreizehnten Vorlesung:

Gamaleia, Etudes sur la vaccination charbonneux. Ann. de l'Institut Pasteur. 1888. No. 10. — Derselbe, Sur la reproduction du cholera chez les lapins. Medicin. Congress in Berlin 1890. — Lubarsch, Zur Lehre von den Geschwülsten und Infektionskrankheiten. 1899.

Vierzehnte Vorlesung.

Bakteriolysine[1]).

Bakterieide Stoffe lösen die Bakterien auf. Beweis dieses Satzes. Beschreibung der Auflösung der Bakterien in einem Thier. Künstliche Reproducirung dieser Erscheinung. Versuche mit Verdauungsfermenten. Unbefriedigende Resultate derselben. Versuche mit Coffein und die Ausarbeitung einer bakteriologischen Methode. Bakteriolytische Faktoren. Casein und Glutaminsäure. Entdeckung der Bakteriolysine. Schwierigkeit der Darstellung derselben. Tuberkulolysin. Allgemeine Darstellungsmethode der Bakteriolysine. — Bau und Natur der Bakteriolysine. Praktische Bedeutung derselben. Selbstschutz der Bakterien vor der Auflösung. Stromatolyse und das Schleimigwerden. Koagulation. Bakteriokoaguline. Unterschiede der Koagulation der Bakterien von der Agglutination. Theoretische Bedeutung der Bakteriolysine. Physiologische Rolle derselben.

Die Wirkung der baktericiden Stoffe besteht in der Auflösung der Bakterien, davon überzeugt uns eine ganze Reihe von Thatsachen.

Zunächst zeigt die direkte Beobachtung, dass unter dem Einfluss des baktericiden Serums die Auflösung der Bakterien erfolgt. Schon Nuttall bemerkte, dass in Bakterien, die sich in einem bactericiden Serum befinden, blasse, durchsichtige Parcellen erscheinen, die aufhören, durch Anilinfarben tingirt zu werden. Ich habe ebenfalls schon längst, bei ähnlichen Bedingungen, der Zerfall der Bakterien in blasse, unfärbbare Stücke beobachtet. Später konstatirte Denys das Verschwinden der Bakterien aus baktericiden Flüssigkeiten. Vor

---

1) Gamaleia, Mittheilungen in ärztl. Gesellsch., s. „Ber. der russischen ärztl. Gesellschaft“, 1899. Lfg. 1 u. 2, auch „Russisches Archiv“. 1898. No. 6. Siehe auch Jubelband der Pariser Biologischen Gesellschaft.

Kurzem kam auch Sawtschenko zu denselben Resultaten, indem er eine vollständige Auflösung der Milzbrandbakterien im Serum der vaccinirten Thiere beobachtete.

Zweitens, bei einer schwächeren Wirkung der baktericiden Stoffe, die zu einer vollständigen Vernichtung der Bakterien nicht führt, vermehren sich die letzteren, indem sie Involutionsformen bilden. Nach unseren Untersuchungen (s. Anhang 4) erklärt sich dieser Heteromorphismus durch eine partielle Auflösung der Bakterien in Folge der in ihnen stattfindenden Chromatolyse.

Schliesslich werden auch im Thierorganismus die, in denselben eingeführten und darin unter dem Einfluss der baktericiden Stoffe zu Grunde gehenden Bakterien der Auflösung unterworfen. Das haben R. Pfeifer's Untersuchungen gezeigt, von denen wir in der vorigen Vorlesung gesprochen haben. So zerfallen die Choleravibrionen im Bauchfell der Meerschweinchen in Kokken, und die letzteren zerfliessen allmählich und verschwinden. Die Typhusbacillen werden allmählich in allen ihren Dimensionen verkleinert und erliegen schliesslich einer vollständigen Auflösung.

Somit wird der Schluss zulässig, dass die baktericiden Stoffe die Auflösung der Bakterien bewirken.

Es ist wahr, dass eine mehr oder weniger ähnliche Degeneration der Bakterien auch unter verschiedenen anderen Bedingungen, als in Folge der Wirkung der baktericiden Stoffe beobachtet wird. So wurde bemerkt, dass destillirtes Wasser die Eigenschaft hat, den Bakterien das Chromatin zu entziehen, und das Auftreten von blassen, unfärbbaren Gliederchen in denselben bedingt (s. S. 28). Eine ähnliche Chromatolyse wird auch durch viele andere Faktoren herbeigeführt, z. B. durch schnelle Aenderung der Concentration des Mediums, in welchem die Bakterien leben. Die Chromatolyse wird auch, und zwar in sehr bedeutendem Maassstabe, in alten Bakterienkulturen beobachtet.

Aber in allen diesen Fällen erfolgt auch das Absterben der Bakterien. Wir haben schon erwähnt, dass alle diese Thatsachen zum Beweis der Abwesenheit einer Specifität bei den baktericiden Eigenschaften des Serums angeführt wurden, so dass alle diese Thatsachen nicht im Geringsten unserem Satz, dass baktericide Stoffe Bakterien tödten, indem sie dieselben auflösen, widersprechen. Eine ähnliche Auflösung kann auch unter dem Einfluss des destillirten Wassers, der Salzlösungen und vieler anderer Stoffe geschehen.

Die grosse Mannigfaltigkeit der verschiedenen Lösungsmittel der Bakterien beweist nur ihre Empfindlichkeit gegen Auflösung, die geringe Widerstandsfähigkeit ihres Nucleins. Die Bactericidität des Serums hängt also von der auflösenden Wirkung desselben auf die Bakterien ab. — Daher wollen wir, anstatt der Frage nach dem Tod der Bakterien, den Process der Zerstörung derselben und die Stoffe, die diese Zerstörung hervorrufen, studiren. Vor Allem wollen wir uns näher mit dem Absterben der Bakterien im immunen oder genesenden Organismus vertraut machen.

Dieser Zerstörungsprocess, dem die Bakterien im Thierorganismus unterworfen werden, wurde schon mehrmals ausführlich beschrieben, unter anderen auch von mir — vor 12 Jahren — hauptsächlich in Bezug auf den Milzbrand.

Wo nun auch diese Zerstörung der Bakterien beobachtet wird, an den Ausstrichpräparaten ohne jede Beziehung zu Zellen, oder innerhalb der Leukocyten, oder im Blutserum, welches keine Zellen enthält, überall bewahrt sie ein und dieselben typischen Eigenschaften; die Bakterien zerfallen, wenn man sie in gefärbter Form beobachtet, in Quergliederchen und Längsfasern, die aufquellen, bleich werden und verschwinden. Der Vergleich mit ungefärbten Präparaten zeigt, dass alle diese Veränderungen auf Kosten des Bakterienchromatins (d. h. eines sich durch basische Anilinfarben färbenden Stoffs) erfolgen, welches den Bakterien allmälig entzogen wird; anstatt Bakterien bleiben nur Schatten derselben — leere unfärbbare Membranen — zurück. — Bezeichnen wir, der Kürze wegen, den ganzen Process der Zerstörung der Bakterien im Organismus als Bakteriolyse. Wodurch wird diese Bakteriolyse bedingt? Früher glaubte man, dass dieselbe in der Verdauung der Bakterien durch Verdauungsfermente des Organismus besteht. Diese Meinung hat sich als unhaltbar erwiesen, da nachgewiesen wurde, dass die Verdauungsfermente auf Bakterien nicht wirken und keine bakterieiden Eigenschaften besitzen.

Von Leubuscher an hat eine ganze Reihe von Autoren die Unverletzbarkeit der Bakterien durch verschiedene Verdauungsfermente konstatirt.

Buchner wies nach, dass diese Fermente keine bakterieiden Eigenschaften besitzen. Fermi hat diese Frage mit der alten Angabe der Physiologen bezüglich der Unverdaulichkeit der lebenden Gewebe durch eigene Verdauungssekrete, verbunden und kam zu dem Schlusse, dass die Verdauungsfermente auf keine lebende Zelle zu wirken im

Stande sind. Meine eigenen Versuche in Bezug auf diese Frage wurden schon vor zwölf Jahren vorgenommen. Indem ich glaubte, dass der Process der Zerstörung der Bakterien im Thierorganismus auf die Verdauung derselben durch peptische Thierfermente zurückzuführen sei, habe ich eine grosse Anzahl von Versuchen dem Studium des Einflusses dieser Fermente auf Bakterien sowohl in vitro als auch im Thierkörper gewidmet. Die erhaltenen Resultate waren ziemlich widersprechend. So übte die Pepsinsalzsäure auf lebende Anthraxbakterien dieselbe Wirkung, wie das baktericide Serum aus. Aber diese Wirkung war keine intensive. Als ich aber, zur Verstärkung des Effekts, die Milzbrandbakterien durch Kochen tödtete, hörte jede Wirkung des Pepsins auf die Bakterien auf. Bei Injicirung in das Blut der mit Milzbrand inficirten Kaninchen hielt das Pepsin die Infektion zurück und verzögerte manchmal auf einige Tage den tödtlichen Ausgang. Aber das Pepsin enthielt Sporen des Bac. subtilis und rief ausserdem bei Kaninchen Fieber hervor, so dass es schwierig zu entscheiden war, welchem Faktor der erhaltene Effekt zuzuschreiben sei: den Bakterien, dem Fieber oder dem Pepsin. Bei Einführung der z. B. durch Congofarbstoff gefärbten Bakterien in den Thierorganismus beobachtete man immer die Entfärbung der Bakterien in Folge der Reduktion des Farbstoffes durch Entziehung des Sauerstoffs. Dabei wurde keine Aenderung der Reaction in den Bakterien beobachtet. Im Allgemeinen schien der ganze Process der Vernichtung der Bakterien eher mit einem reducirenden Ferment, als mit einem peptischen verbunden.

Die baktericide Zerstörung der Bakterien künstlich zu reproduciren gelang mir auf einem ganz anderen Wege. Der Gang meiner Untersuchungen, die mehrere Jahre dauerten, war kurz folgender. Ich fand, dass das Coffein eine starke Chromatolyse der Bakterien hervorruft. So verliert die in eine starke Coffeinlösung bei 37° eingetauchte Milzbrandbakterie nach einigen Tagen ganz die Fähigkeit, durch basische Anilinfarben tingirt zu werden. Unter dem Mikroskop erscheinen solche Bakterien als farblose inhaltslose Fäden, Schatten der Bakterien, als ein leeres Stroma. Das Coffein entzieht augenscheinlich den Bakterien den Farbstoff, das Chromatin. Seiner chemischen Zusammensetzung nach ist das Chromatin wahrscheinlich ein Nuclein, und direkte Versuche haben mir gezeigt, dass das Coffein Verwandtschaft zum Nucleogiston, dem Bestandtheil der Kerne der weissen Blutkörperchen, besitzt.

Indem ich die Coffeinchromatolyse des Milzbrandes studirte, fand ich, dass folgende Bedingungen zu der Verwirklichung derselben nothwendig sind.

Erstens muss die Reaktion des Mediums, in dem die Chromatolyse vor sich geht, neutral sein. Starke Acidität und noch mehr die Alkalität verhindert die Chromatolyse.

Zweitens müssen die Bakterien, um der Chromatolyse unterworfen zu werden, unverletzt sein. Nicht nur Kochen, sondern auch Erwärmen über 50° macht die letzteren in Coffein unveränderlich. Ebenso wirken verschiedene antiseptische Stoffe, Phenol, Sublimat, Formaldehyd, Naphtylamin, ätherische Oele u. s. w. Indem alle diese Stoffe die Bakterien tödten, fixiren sie augenscheinlich zugleich dieselben, und fixiren ebenfalls das Chromatin in ihrem Körper.

Drittens verhindert nur ein einziges Gift die Chromatolyse nicht, das ist das Chloroform.

Viertens verhindern verschiedene neutrale Salze, Chlornatrium, Magnesiumsulfat, Kaliumnitrat u. s. w. die Chromatolyse der Milzbrandbakterien, indem sie in denselben eine ganz andere Veränderung hervorrufen, nämlich die Stromatolyse, die wir später besprechen werden.

Schliesslich ist hinzuzufügen, dass Loeffler'sches Blau sich als bester Farbstoff für den Nachweis sogar von schwachen Spuren des Chromatins erwiesen hat.

Auf diese experimentellen Thatsachen habe ich folgende chromatolytische Methode begründet. Zunächst bereitet man sich eine möglichst dicke Emulsion aus den zu prüfenden Bakterien (im gegebenen Falle Bac. anthracis), die dem Agar entnommen und in destillirtem Wasser zerrieben sind. Wenn man zu dieser Emulsion einige Tropfen Chloroform hinzusetzt und dieselbe in ein gut verschliessbares Gefäss bringt, so kann man sie unbestimmt lange Zeit aufbewahren (ich benutze übrigens für gewöhnlich frische Bakterien). Andererseits wird eine neutrale Lösung derjenigen Substanz im destillirten Wasser bereitet, deren chromatolytische Fähigkeit man studiren will. Dann giesst man diese Lösung in ein Reagensglas ein, setzt die Emulsion der Bakterien und einige Tropfen Chloroform hinzu und bringt das Ganze in einen Thermostaten bei 37° (ich setzte gewöhnlich zu 5—8 ccm der zu prüfenden Lösung die Masse von Milzbrandbakterien hinzu, die auf der Oberfläche eines Agarröhrchens gewachsen waren). Nach 6—12—24 Stunden untersucht man die aus-

getrockneten Präparate, nachdem man sie dem Gemisch entnommen und mit Loeffler'schem Blau gefärbt hat.

Mittelst dieser Methode habe ich die chromatolytische Wirkung einer ganzen Reihe von Stoffen auf die Milzbrandbakterien studirt. Im Folgenden gebe ich die wichtigsten der von mir erhaltenen Resultate. Pflanzliche Alkaloide rufen keine Chromatolyse hervor. Ebenso rufen die dem Coffein so nahestehenden Körper, wie Theobromin, Xanthin, Harnsäure, Kreatinin die Chromatolyse nicht hervor. Dagegen erwiesen sich als sehr wirksam die Bakterienalkaloide, d. h. die Ptomaine, wie z. B. Methylamin, Aethylamin, Triäthylamin, Aethylendiamin u. s. w. Die letzteren entziehen den Milzbrandbakterien das Chromatin. Nucleohiston (aus der Thymusdrüse) wirkt nicht auf die Bakterien, das Nuclein ebenfalls sehr wenig, dagegen ruft die Nucleinsäure (d. h. ihr Ammoniaksalz) eine starke Chromatolyse hervor. Histon dagegen konservirt die Bakterien. Casein ruft Chromatolyse hervor. Wenn man aber zur Verstärkung dieser Wirkung gesättigte Caseinlösungen benutzt, so zeigt es sich, dass aus den zerfallenden Bakterien sich ein das Casein coagulirender Stoff abscheidet, welcher die Bakterienfäden umgiebt, indem er eine Kapsel um dieselben bildet und dadurch die letzteren vor der weiteren Chromatolyse einigermaassen schützt. Ich habe die Wirkung desjenigen Niederschlages auf den Bac. anthracis geprüft, welcher bei Pepsinverdauung des Caseins erhalten wird. Dieser Niederschlag, mittelst Ammoniak gelöst, zeigte eine starke chromatolytische Wirkung. Indem ich weiter diesen Weg verfolgte, zerlegte ich das Casein durch Kochen mit starker Salzsäure. In den Produkten dieser Zersetzung fand ich Stoffe, die durch Essigsäure gefällt wurden und in Ammoniak sich auflösten.

Diese Stoffe rufen die Chromatolyse viel intensiver als alle bis jetzt beschriebenen hervor. Unter dem Einfluss dieser Stoffe verlieren die Bakterien binnen einigen Stunden ihr ganzes Chromatin und verwandeln sich in farblose Schatten. Chemische Reaktionen dieser Stoffe zeigten mir, dass ich mit Amidosäuren zu thun habe. Und in der That hat es sich gezeigt, dass eine der Amidosäuren, die aus Casein erhalten werden, nämlich die Amidoglubarsäure oder die Glutaminsäure (resp. ihr Ammoniumsalz), eine auffallende chromatolytische Wirkung besitzt.

Von welchen chemischen Reaktionen wird diese Chromatolyse

begleitet, die wir bis jetzt nur morphologisch studirt haben? Wird der chromatolytische Stoff verbraucht? Geht er eine Verbindung ein?

Den weiteren Schritt in meinen Versuchen verdanke ich der Lehre von der Immunität.

Es ist bekannt, dass es ausser der natürlichen Immunität noch eine erworbene giebt, welche als Resultat einer überstandenen Infektion erscheint. In einem solchen immunisirten Körper werden die Bakterien mit einer besonderen Intensität vernichtet. Und im Serum der vaccinirten Thiere wurde mehrmals die Verstärkung der baktericiden Eigenschaften des Normalserums gefunden.

Es fragt sich nun, ob man nicht diese Erscheinungen der Vaccination in einem Reagensglas reproduciren kann? Erlangt nicht die Glutaminsäure nach der Einwirkung auf Milzbrandbakterien neue Eigenschaften, welche sie noch giftiger für diese Bakterien machen? Oder wird sie vielleicht im Gegentheil vernichtet, von dieser Chromatolyse verbraucht? Die erste dieser Vermuthungen hat sich als richtig erwiesen.

In der Flüssigkeit, in der die Chromatolyse erfolgte, ruft die Essigsäure einen Niederschlag hervor. Dieser Niederschlag, auf dem Filtrum gesammelt und mittelst Ammoniak gelöst, stellt eben das Bakteriolysin dar: ein Ferment, welches die Bakterien zerstört. Diese Substanz unterscheidet sich von allen vorangehenden dadurch, dass sie nicht nur Chromatolyse, sondern eine vollständige Zerstörung und Auflösung der Bakterien oder Bakteriolyse hervorbringt. Mit anderen Worten, nicht nur das Chromatin wird der Bakterie entzogen, sondern es wird der Zusammenhang zwischen den Ketten der Bakterien, zwischen den einzelnen Stäbchen in den Fädeln gelockert; die Stäbchen zerfallen ferner in Stücke, die sich in kleine, plumpe, kaum färbbare Stückchen zersplittern, und anstatt Flocken der Bakteridie wird ein formloser Detritus erhalten. Diesen Process kann man daher schon makroskopisch beobachten. Eine dichte, undurchsichtige Emulsion der Bakterien wird in der Lösung dieses Ferments binnen einigen Stunden (6—12) in eine durchsichtige Flüssigkeit mit kaum merklicher Trübung verwandelt.

Aus dieser Flüssigkeit, welche die Bakterien aufgelöst hat, kann man mittelst Essigsäure das Ferment wieder ausfällen u. s. w. Wenn das Ferment beständig aus der gebrauchten Flüssigkeit regenerirt wird, so ist es klar, dass irgend welche Elemente des Inhalts der

gelösten Bakterien seinen Bestandtheil bilden; mit anderen Worten, es wird das Ferment, wie ich glaube, durch Kombinirung der chromatolytischen Substanz mit einem Bakterienprodukt gebildet. Was ist das für ein Bakterienprodukt?

Wenn es sich auf Kosten des sich auflösenden Bakterienchromatins bildet, so kann dasselbe bei jeder Chromatolyse gefunden werden. Und in der That, welcher der von mir beschriebenen Chromatolyse man die Milzbrandbakterien auch unterwirft, sei es mit destillirtem Wasser oder mit Coffein oder mit Nucleinsäure u. s. w. — oder einfach alte Bakterienkulturen in Bouillon —, stets kann man in der Lösung eine bestimmte Substanz finden. Diese Substanz wird durch Essigsäure gefüllt, löst sich in Ammoniak auf und besitzt starke bakteriolytische Eigenschaften. Wir wollen diese Substanz der Kürze wegen als Chromatinin bezeichnen.

Man kann also vermuthen, dass das anthrokolitische Ferment eine Kombination der Glutaminsäure mit dem Chromatinin der Milzbrandbakterien ist. Die Zerstörung der Bakterien durch dasselbe kann man sich vorstellen als eine Reaktion der Doppelsersetzung zwischen dem letzteren einerseits und den das Chromatin und das Stroma der Bakterien bildenden Stoffen andererseits. Doch wollen wir davon später sprechen. Die soeben angeführten Thatsachen rufen eine ganze Reihe von Fragen hervor, zu deren Betrachtung wir jetzt übergehen.

Ist dieses Ferment specifisch? Ist dasselbe ein Universallösungsmittel für alle Bakterien, oder wirkt es, im Gegentheil, nur auf die Milzbrandbakterien, aus welchen dasselbe erhalten ist? Die Thatsachen sprechen für die zweite Vermuthung.

Vor allem wird das Ferment leicht dem Angriff der Saprophyten unterworfen, die sich in seiner Lösung vermehren.

Zweitens wirkt unser Ferment, obgleich es einige anderen Bakterien auflöst doch auf keine anderen so intensiv, wie auf den Bac. anthraris.

Auf viele Bakterien übt es gar keine Wirkung aus.

Schliesslich habe ich für andere Bakterien andere Fermente dargestellt und glaube, dass für jede Bakterienart ein specifisches Ferment gefunden werden wird.

Man hätte glauben können, es sei nicht schwer, ein neues specifisches Ferment darzustellen: man braucht nur das Chromatinin der entsprechenden Bakterie zu bereiten, dasselbe mit dem Caseinderivat

oder mit Glutaminsäure oder mit einer anderen Amidosäure vereinigen, und das Ferment ist fertig.

Es ist in der That leicht, aus vielen Bakterien, wie z. B. aus dem Choleravibrio, dem Diphtherie- oder Tuberkelbacillus, das Chromatinin zu erhalten, welches durch Essigsäure fällbar ist. Dieses Chromatinin der Tuberkelbacillen ist eben, nach meinen Versuchen derjenige Stoff, welchen Koch unter dem Namen des alkalischen, vaccinirenden Tuberculins beschreibt. Indem ich das Chromatinin der Choleravibrionen und der Diphtheriebakterien mit dem Caseinderivat oder mit einer Amidosäure combinirte, erhielt ich in der That Fermente, welche die entsprechenden Bakterien auflösten. Für die Tuberkulose aber erweisen sich alle diese Versuche als vergeblich, und mehr als zwei Jahre musste ich arbeiten, ehe ich das echte, die Tuberkelbacillen auflösende Ferment fand. Erst nachdem ich dasselbe gefunden habe, konnte ich die Frage nach der Specifität der Zerstörungsfermente endgültig lösen. Obgleich dieses neue tuberkulöse Ferment auf die Milzbrandbakterien wirkt, so ist doch seine Wirkung unvergleichlich schwächer, als die Wirkung des eigenen Milzbrandferments. Daraus folgt, dass jedes Ferment hauptsächlich auf entsprechende Bakterien wirkt.

Wie habe ich nun das Tuberculolysin gefunden?

Auf Grund einer ganzen Reihe von Thatsachen und Erwägungen, auf die ich hier nicht eingehen kann, kam ich zum Schluss, dass das die Tuberkelbacillen auflösende Ferment in dem tuberkulösen Eiter enthalten sein müsse. Und in der That, als ich mittelst Trypsin diesen Eiter auflöste, erhielt ich eine Substanz, welche die Tuberkelbacillen zerstörte.

Zur Controle musste ich zwölf Jahre später die Versuche mit den Verdauungsfermenten wiederholen. Und dieses Mal, bei Anwendung der bakteriologischen Methode, haben mir die Fermente andere und ganz bestimmte Resultate gegeben.

Es zeigte sich, dass peptische Fermente (Trypsin, Pepsin und andere) fähig sind, Bakterien zu verdauen. Diese Fähigkeit derselben ist mehr oder weniger scharf bei verschiedenen Bakterien für verschiedene Fermente ausgeprägt. Für uns aber ist zur Zeit folgende Thatsache am wichtigsten. Aus der Flüssigkeit, in welcher die Bakterien unter dem Einfluss von Fermenten aufgelöst sind, kann man das specifische Lösungsmittel der entsprechenden Bakterie erhalten. Die Art der Darstellung desselben ist von uns früher beschrieben:

man muss den Niederschlag mittelst Essigsäure oder mittelst Aether-Alkohol fällen, diesen Niederschlag sammeln und in schwach alkalisch gemachtem Wasser auflösen. Man erhält in der Lösung ein ausserordentlich energisches Bacteriolysin. Auf diese Weise wurden Lysine für eine ganze Reihe von Bakterien dargestellt: für Staphylokokken, Streptokokken (Th. Skrschiwan), Bac. typhi abdominalis, Bac. pyocyaneus, Bac. tuberculosis. Soweit ich nach den, zu meiner Verfügung stehenden, Thatsachen urtheilen kann, verdient die von mir soeben beschriebene Methode der Darstellung der Bacteriolysine die Bezeichnung einer allgemein gültigen Methode, da dieselbe sich als auf alle von mir untersuchten Bakterien anwendbar erwies.

Was sind das nun für Stoffe, diese Bakteriolysine? Wie ist ihre chemische Natur und ihr Bau?

Die nahe Verwandtschaft unserer Bakterienzerstörer mit den Fermenten ist augenscheinlich. Die Hauptanalogie besteht, meiner Meinung nach, in Folgendem. Gewöhnliche Fermente bewirken im Organismus bei niedriger Temperatur Reaktionen, welche ausser den Fermenten, nur durch Säuren und Alkalien beim Kochen oder durch überhitzten Dampf vermittelt werden können. Ebenso kann man die Bakterien, wenn nicht durch Bakteriolysine, nur durch Kochen mit Alkalien oder Säuren, oder mittelst bis 150° überhitzter Dämpfe zerstören. Und sogar diese heroischen Mittel zerschmelzen die Bakterien nicht so glatt, wie die Bakteriolysine. Ich will bei anderen Analogien nicht verweilen und werde nur auf den Hauptunterschied hinweisen. Gewöhnliche Fermente werden von der lebenden Zelle producirt, die unsrigen aber werden scheinbar auf rein experimentellem Wege erhalten. Wirft nicht dieser Umstand einiges Licht auf das geheimnissvolle Gebiet der Fermente?

Sowohl die Entstehung, als auch die Specifität der Wirkung der Bakteriolysine werden am besten durch die Annahme von der Kombinirung derselben aus zwei Bestandtheilen erklärt: einem Verdauungsferment einerseits, einem Bakterienstoffderivat andererseits. Von diesem Standpunkt aus eröffnet sich eine vollständige Analogie zwischen unseren Fermenten, welche die Bakterien zerstören, und den gewöhnlichen Verdauungsfermenten, welche ebenfalls, Emil Fischer's Meinung nach, einen allgemeinen Kern und specielle Bestandtheile enthalten, die sich ändern, entsprechend z. B. denjenigen Glucosiden, welche von denselben gespalten werden (s. S. 80). In demselben Sinne sprechen auch die neulichen Versuche von Ehrlich und Morgen-

stern über die specifische globulilytische Fähigkeit des Serums, welche, wie sie glauben, sich zusammensetzt: erstens, aus den allen normalen Sera gemeinsamen Alexinen, die aus peptischen Fermenten sich bilden, und zweitens aus einer besonderen Zugabe, welche aus denjenigen Elementen (im gegebenen Falle, aus rothen Blutkörperchen) entsteht, auf welche das specifische Serum einzuwirken hat (s. S. 150).

Aber es fragt sich, wie kann man die soeben dargelegte Ansicht von der komplicirten Natur der Bakteriolysine mit der früher von uns beschriebenen Darstellungsmethode derselben ohne Hilfe der Verdauungsfermente, einfach mittelst Glutaminsäure und anderer Körper, vereinigen? Man muss sich erinnern, dass die Bakterien ebenfalls peptische Fermente bereiten. Es ist daher möglich, dass die Verdauungsfermente ebenfalls den Bestandtheil unserer früher beschriebenen Bakteriolysinen des Milzbrandes, der Cholera u. s.w. bilden, aber sie sind nicht von aussen hinzugefügt, sondern von den Bakterien selbst bereitet.

Worin besteht nun die praktische Bedeutung der von uns gefundenen Fermente?

Spielen die Bakteriolysine eine Rolle bei der Vernichtung der Mikroben im Thierkörper? Es giebt bereits viele Thatsachen, welche diese Frage im bejahenden Sinne beantworten.

Erstens ist die morphologische Wirkung der Fermente ganz ähnlich der Wirkung des baktericiden Serums, sie ist nur etwas intensiver. Zweitens, zum Unterschied von anderen antiseptischen Stoffen, wirken diese Fermente im Serum der Thiere ebenso, wie in destillirtem Wasser.

Drittens zerstört dasselbe, wie ich mich an dem tuberkulösen Ferment überzeugt habe, die Bakterien auch innerhalb des Thierorganismus.

Viertens können diese Fermente im Thierorganismus ebenso aus Vaccinen bereitet werden, wie in unseren Reagensgläschen aus Thierprodukten und Bakterienchromatinen.

Wir glauben, dass die Stoffe, welche Bakterien im Thierorganismus innerhalb und ausserhalb der Zellen zerstören, in unseren Fermenten enthalten sind.

Um zu der praktischen Bedeutung der Bakteriolysine zurückzukehren, müssen wir auf folgende drei Anwendungen derselben hinweisen, die wir mittelst unserer Versuche gefunden haben.

Erstens machen die Bakteriolysine, indem sie die Bakterien im Reagensgläschen zerstören, die in den letzteren enthaltenen Toxine frei, und können daher zum Studium der Bakteriengifte dienen.

Zweitens können die Bakteriolysine, gleichzeitig mit den Bakterien in den Thierorganismus eingeführt, da sie innerhalb der letzteren Toxine frei machen, eine neue Methode der Vaccination geben.

Drittens endlich stellen sie, indem sie auf die den Organismus inficirenden Bakterien einwirken und dieselben zerstören, eine neue Methode der Heilung der Infektionen dar.

Ich muss hinzufügen, dass bakteriolytische Fermente in denjenigen Dosen, welche auf Bakterien im Organismus wirken, für die Thierzellen unschädlich sind; dies erklärt sich daraus, dass diese Fermente specifisch sind.

Um den bakteriolytischen Process zu verstehen, ist es sehr wichtig, die Schutzmittel gegen die Chromatolyse kennen zu lernen, welche die Bakterien besitzen. Wenn man auf Bakterien mit Alkalien, starken Lösungen neutraler Salze oder mit einigen anderen Reagentien einwirkt, so werden die Bakterien der Schleim-, oder richtiger Hyalinmetamorphose unterworfen. Der die Membran und das Stroma der Bakterien bildende Stoff, ihr Stromin, quillt auf und zerfliesst in eine gallertartige Masse. Einige Bakterien, wie z. B. Bac. Friedländer, Bac. pyocyaneus, Bac. typhosus, äussern diese Stromatolyse besonders intensiv. Der Bac. pyocyaneus verwandelt sich dabei in eine gallertartige Masse, welche unter dem Mikroskope formlose Chromatinstücke zeigt. Augenscheinlich ist diese Stromatolyse ein Process, welcher der Chromatolyse ganz entgegengesetzt ist; und ich beobachtete, dass, wenn die Bakterien unter den die Chromatolyse hervorrufenden Bedingungen leben, sie diesen Gallerte bildenden Stoff in ihrem Nährmedium auflösen. Man muss annehmen, dass sowohl die Kapseln, als auch die Kolonien auf eine ähnliche Weise entstehen. Was nun die Wirkung der die Bakterien zerstörenden Fermente anbelangt, so ist es sehr wahrscheinlich, dass diese Wirkung sich aus den beiden genannten Processen zusammensetzt: der Chromatolyse und der Stromatolyse.

Alles dies erschöpft indessen bei weitem nicht die Frage nach den specifischen Fermenten, die auf Bakterien einwirken. Diese Frage ist im Gegentheil sehr complicirt, da zugleich mit den die Bakterien auflösenden Bakteriolysinen Fermente mit entgegengesetzter Wirkung existiren, die sogenannten Bakteriocoaguline oder Elysine. Die Coagulationsprocesse spielen eine mehr oder weniger merkliche Rolle bei jeder bakteriologischen Einwirkung. Schon bei der Auflösung der Milzbrandbakterien durch Casein macht sich eine Reaktion seitens der

letzteren auf Casein geltend, nämlich das Gerinnen desselben. Ueberhaupt besitzen die Bakterien verschiedene Coagulationsfermente, welche sowohl auf das umgebende Medium, als auch auf den Bakterienstoff selbst einwirken.

Es giebt zur Zeit schon viele Thatsachen, welche die Coagulation des Bakterienstoffes unter dem Einfluss verschiedener Reagentien beweisen. Ausführlich ist die Agglutination der Typhusbacillen unter der Wirkung des Serums der typhus-immun gemachten Menschen und Thiere studirt (s. S. 151). Verschiedene Reagentien, wie Essigsäure, Formaldehyd, Chrysoidin, Alkohol u. s. w. rufen eine ähnliche Coagulation hervor. Im Allgemeinen ist die Agglutination eine Coagulation der Körpersubstanz der Bakterien. Wenn daher beispielsweise die Tuberkelbakterie in einer wässerigen Flüssigkeit schwebt, wird sie durch Chloroform agglutinirt; wenn sie aber nach dem Austrocknen in Chloroform schwebt, agglutinirt sie sich durch Wasser.

Allein von allen soeben erwähnten Processen unterscheidet sich die Wirkung der Bakteriocoaguline (Elysine) scharf durch folgende zwei Kennzeichen. Erstens ist die von denselben bewirkte Coagulation durch eine ausserordentliche Festigkeit ausgezeichnet; keine Verdauungsfermente, weder Alkalien noch Säuren, sind im Stande, die coagulirten Massen wieder aufzulösen. Zweitens zeigt die mikroskopische Untersuchung, dass innerhalb dieser Massen die Bakterien sich im Zustand einer vollständigen Zerstörung und Desaggregation befinden. Augenscheinlich ist die Coagulation der Bakterien in diesem Falle mit der Bakteriolyse verbunden.

Bakteriolysine und Bakteriocoaguline erscheinen nur als specieller Fall derjenigen allgemeinen Regel, nach welcher coagulirende und auflösende Faktoren überall in der Organismenwelt parallel existiren, wie folgende Beispiele zeigen: Im Saft der Carica Papaya, wie auch im Magensaft, befinden sich ein peptisches und das Labferment. In den Leukocyten ist Nucleogiston enthalten, ein Körper, welcher einerseits aus Nuclein besteht, welches das Blut koagulirt, und andererseits aus Histon, welches das Blut in flüssigem Zustande erhält u. s. w. Die Auflösung und die Fällung sind mit einander eng verbunden, wahrscheinlich deshalb, weil sie die zwei Grundprocesse des Lebens, Schöpfung und Zerstörung, verwirklichen. — Die Bakteriolysine versprechen Licht sowohl auf diese, als auch auf viele andere Fragen zu werfen. Einstweilen sei nur folgendes bemerkt. Die experimentelle Darstellung der Bakteriolysine ist begreiflicherweise nur der erste Schritt

auf dem Wege der künstlichen Darstellung der Fermente. Augenscheinlich bestehen sie alle aus einem Radical, welches die fermentative Fähigkeit bedingt, und aus einem anderen Radical, welches diese Fähigkeit specifisch auf die gegebenen Substanzen richtet. Somit ist es sehr wahrscheinlich, dass man künstlich specifische oxydirende, koagulirende und andere Fermente wird darstellen können.

Noch grösseres Interesse beansprucht das von uns entdeckte gleichzeitige Erscheinen zweier, ihrer Wirkung nach entgegengesetzter Fermente, des Bakteriolysins und Bakteriocoagulins. Dasselbe zeigt, dass die Erreger zweier entgegengesetzten Processe eng mit einander verbunden sind, vielleicht in der Art, wie Histon und Nukleinsäure, und dass die Einwirkung des einen zum Erscheinen des anderen führt. Hierin ist wahrscheinlich das Geheimniss desjenigen physiologischen Gesetzes enthalten, welches in der Producirung der Antitoxine sich äussert. —

Worin besteht nun die physiologische Rolle der Bakteriolysine? Zu welchem Zweck werden dieselben von den Bakterien producirt? Auf diese Frage werden wir noch zurückkommen (s. sechzehnte Vorlesung). Hier genügt es, zu sagen, dass diese Fermente, da sie als Lösungsmittel für Bakterienstoffe erscheinen, den Beginn des Processes der Analyse darstellen, welcher zur Entwicklung der Energie führt. Je nach ihrer Wirkung auf Chromatin verdienen sie die Bezeichnung der Cariolysine und erscheinen als Stimuline, als Erreger des Lebensprocesses (s. Anhang 2).

Fünfzehnte Vorlesung.

Der Tod der Bakterien.

Natürlicher und gewaltsamer Tod der Bakterien. Bedingungen und Processe des Todes. Konkurrenz. Chemische Faktoren — antiseptische Stoffe. Praktischer Zweck ihres Studiums — Desinfektion; theoretischer — Aufklärung der Gesetze des Todes. Behring's Untersuchungen. Seine Klassifikation. Betrachtung der einzelnen Gruppen derselben. Dissociationstheorie und die Wirkung der freien Kathionen. Loew's Klassifikation. Pflüger's Hypothese über das lebende Eiweiss. Die chemische Natur des lebenden Eiweisses nach Loew. Betrachtung einzelner Gruppen seiner Klassifikation. Zwei Grundprocesse des Zellentodes: Auflösung und Koagulation. Experimenteller Unterschied derselben. Analogie in der menschlichen Pathologie. Möglichkeit der innerlichen Antiseptik. Principien, auf welchen dieselbe beruht.

Wir haben früher (S. 22) gesehen, dass die Bakterien theoretisch gewissermaassen unsterblich sind; jede derselben fährt fort, in ihren Nachkommen weiter zu leben. Wenn nun die gegenwärtige Wissenschaft auch an den Bakterien Senilitätserscheinungen konstatirt, stellt sie zugleich fest, dass die Regeneration der Bakterien gewöhnlich auf Kosten irgend welcher löslichen Produkte erfolgt, welche sich der alt werdenden Zelle mittheilen und ihr ihre Jugend wiederbringen. Mit anderen Worten, es ist der Tod der Bakterien fast immer ein gewaltsamer, und es ist sehr wichtig, sowohl die Bedingungen ihres Absterbens, als auch die dabei stattfindenden Erscheinungen kennen zu lernen. Bei der grossen Schnelligkeit der Vermehrung der Bakterien ist es natürlich, dass als Hauptursache des Todes der Bakterien ihre Konkurrenz mit einander erscheint. Der Versuch giebt in dieser Beziehung auffallende Zahlen. So erreicht z. B. die Menge der Cholerabakterien in einer Agarkultur ihr Maximum schon nach 12—20 Stunden, nachher nimmt sie schnell ab in Folge des Massen-

absterbens der Bakterien; nach 2 Tagen bleiben nur noch 7,5 pCt. lebende Bakterien, nach 3 Tagen nur 0,8 pCt. übrig. So z. B. starben in einem Falle binnen 4 Stunden, zwischen 16. und 20. Stunde nach dem Besäen, 10000 Millionen Bakterien ab (S. Gotschlich bei Flügge). Ob nun dieser Tod durch Verhungern oder Selbstvergiftung der Bakterien zu erklären ist, ist einstweilen nicht festzustellen. Ueber verschiedene physikalische Agentien, welche Bakterien tödten, haben wir schon ausführlich genug gesprochen. Es bleibt uns noch übrig, diejenigen chemischen Faktoren zu studiren, welche im Stande sind, Bakterien zu tödten, die sogenannten antiseptischen Stoffe. Die Wirkung der antiseptischen Stoffe auf Bakterien ist mit grosser Genauigkeit studirt worden, da mittelst derselben der praktische Zweck der Desinfektion, d. h. der Wegschaffung oder der Vernichtung der krankheitserregenden Bakterien, erreicht wird. Aber die antiseptischen Stoffe haben auch noch eine allgemeine physiologische Bedeutung, da man mittelst derselben die Gesetze des Todes untersuchen kann.

Eine ausgedehnte systematische Untersuchung der antiseptischen Stoffe wurde von Behring[1]) ausgeführt. Er theilte dieselben den chemischen Eigenschaften nach in anorganische und organische ein, und die ersteren wieder in Metalle und ihre Salze, Säuren, Basen, Halogene und andere Gase; die organischen in die Jodoformgruppe, Phenole, ätherische Oele und Aldehydkörper, organische Basen, Farbstoffe und schliesslich Körper unbekannter Zusammensetzung. Betrachten wir die einzelnen Gruppen näher.

1. Metalle und ihre Salze. Eine hervorragende Bedeutung unter denselben besitzt seit 1881 das Sublimat und andere Quecksilberoxydsalze. Behring zeigte, dass die antiseptische Wirkung verschiedener Salze nur von dem Quecksilbergehalt in denselben abhängt, dass sie aber durch die Art der Flüssigkeit, in welcher diese Salze aufgelöst sind, verändert wird. So werden die Milzbrandbakterien in Wasser binnen einigen Minuten durch einen Gehalt an Sublimat von 1 auf 500000 getödtet, in Bouillon ist dazu ein Gehalt von 1 auf 40000 erforderlich, im Blutserum mehr als 1 auf 2000. Diese Thatsache hat nun jetzt durch die Fortschritte der physikalischen Chemie ihre Erklärung gefunden[2]).

---

1) Behring, Gesammelte Abhandlungen. 1893.

2) Tshugaeff, Neue Theorie der desinficirenden Wirkung. Russisches Archiv der Pathologie. Bd. V., Lfg. 2. 1898.

Wie die letztere lehrt, erleiden viele Substanzen bei ihrer Auflösung eine partielle Zersetzung, Dissociation, in ihre Bestandtheile, die sogenannten Ionen. So zersetzt sich das Sublimat $HgCl_2$, indem es sich in Wasser auflöst, in die Ionen Hg und Cl_2 (das erstere, elektropositiv, das Kation, welches sich auf dem negativen Pol abscheidet; das zweite, elektronegativ, sauer, Anion). Die Menge der freien Quecksilberionen variirt bedeutend bei verschiedenen Quecksilbersalzen und bei verschiedenen Lösungsmitteln. Es zeigt sich, dass die antiseptische Wirkung der Quecksilbersalze nur von dem freien Quecksilberion — Hg — abhängt. Wir werden später sehen, dass dieses Gesetz der freien Ionen auch auf andere antiseptische Stoffe anwendbar ist. Gold und Platin besitzen, indem sie Cyandoppelsalze bilden, eine starke antiseptische Wirkung. Allein nach den Untersuchungen von Prof. Miller ist bekannt, dass auch edle Metalle selbst, wie z. B. reines Gold oder Silber, antiseptische Eigenschaften besitzen. Diese Thatsache wird dadurch erklärt, dass die Lebensprodukte der Bakterien eine Auflösung dieser Metalle herbeiführen.

2. Basen nnd Säuren. Die antiseptische Wirkung der Säuren ist ausschliesslich durch den Grad ihrer Acidität, unabhängig von der Natur der Säure bedingt. Diese Thatsache steht vollkommen im Einklang mit der Theorie der freien Kationen, da in allen Säuren die Kationen ein und dieselben sind, nämlich H oder H_2. Der Unterschied besteht nur in der Quantität der in der Lösung befindlichen freien Wasserstoffionen. Genaue Untersuchungen haben gezeigt, dass die antiseptische Wirkung der Säuren in der That von dieser Quantität der Wasserstoffionen abhängt. Dagegen tritt bei der Wirkung der Basen in erster Linie die Natur der Base hervor: Ammoniak ist bedeutend weniger giftig als Aetzbaryt. Aber auch diese Thatsache steht vollkommen in Einklang mit der Theorie der freien Kationen, da sie zeigt, dass eben das positive Ionmetall auf Bakterien toxisch einwirkt, wie wir es schon für Sublimat und Säuren gesehen haben (Wasserstoff ist auch ein Metall).

3. Gase. Die stark antiseptische Wirkung der schwefligen Säure, des Chlors und des Broms widerspricht nicht der soeben entwickelten Theorie, da die letzteren nur in Gegenwart von Wasser wirken, welches sie zerlegen, indem sie die entsprechenden Säuren bilden. Andere Stoffe, wie Bertholet'sches Salz, Kaliumpermanganat, desinficiren, indem sie als Träger des aktiven Sauerstoffs dienen, ebenso wie Ozon und Wasserstoffsuperoxyd.

Somit ist im Allgemeinen der Satz berechtigt, dass anorganische Substanzen Bakterien durch ihre Kationen tödten. Welche Bedeutung hat nun dieser Schluss? Erscheinen nicht die Bakterien als Kathoden in der sie umgebenden Flüssigkeit?

Wir gehen jetzt zu den organischen Stoffen über.

1. Jodoform. In Kulturen wirkt Jodoform auf Bakterien gar nicht ein. Ganz anders im Thierorganismus, wo sich verschiedene Bakterien enthaltende Produkte befinden. Die letzteren reduciren das Jodoform, indem sie daraus Jod frei machen, welches stark antiseptische Eigenschaften besitzt. Hierdurch erklärt sich der wohlthätige Einfluss des Jodoforms beim tuberkulösen Process und bei einigen Wunden im Mund und im Rectum.

2. Phenole. Phenole sind dadurch ausgezeichnet, dass sie nicht mit einzelnen Ionen, sondern mit dem ganzen, unzerlegt bleibenden Molekül einwirken. Das Hinzusetzen von Salzen (Kochsalz) zu ihren Lösungen verstärkt daher ihre antiseptischen Eigenschaften, indem es den Zerfall desselben in Ionen vermindert.

3. Aetherische Oele. Diese Körper besitzen sehr stark antiseptische Eigenschaften. Vielleicht können dieselben eine Anwendung zur innerlichen Desinfektion des Thierorganismus bei den Infektionskrankheiten finden, weil, wie ich schon früher experimentell nachwies, die intravenöse Injektion der Emulsionen derselben sich als verhältnissmässig unschädlich erweist. Besonders stark antiseptisch sind diejenigen Oele, welche Aldehydverbindungen enthalten. Formaldehyd tödtet sehr energisch die Bakterien. Seine Polymeren sind weniger wirksam; Paraldehyd wirkt z. B. hundertmal schwächer als das Formaldehyd.

4. Farbstoffe. — Viele Farbstoffe stellen stark antiseptische Mittel dar. Besonders interessant ist die Thatsache, dass verschiedene Farbstoffe ungleich auf verschiedene Bakterien einwirken. So tödtet das Malachitgrün die Milzbrandbakterien und die Choleravibrionen bei einer Koncentration, die hundertmal schwächer ist als diejenige, bei welcher dieser Farbstoff die Typhusbacillen tödtet. Das Chrysoidin besitzt eine specifische Beziehung zu den cholera- und choleraähnlichen Vibrionen. Dar Carmin besitzt eine antitoxische Wirkung in Bezug auf das Tetanus- und Diphtheriegift.

Hier sehen wir also, wenn auch in geringem Grade, eine specifische Wirkung, derjenigen gleich, die wir in den baktericiden und in den antitoxischen Eigenschaften des Thierorganismus gefunden haben.

Wenn nun, trotzdem wir schon eine so grosse Menge von antiseptischen Mitteln kennen, immer noch neue gesucht werden, so erklärt sich das durch den Wunsch, neue specifische Faktoren zu finden, welche für die pathogenen Bakterien verderblich, für die thierische Zelle aber unschädlich sind. Diese Forschungen waren bis jetzt stets vergeblich, weil alle antiseptischen Stoffe, wie Behring gezeigt hat, ungefähr 6mal giftiger für die Thierzellen, als für die Bakterienzellen sind. Natürlich gilt diese Berechnung nicht für die Empfindlichkeit einzelner Gewebe, die den thierischen Organismus zusammensetzen, sondern für die Summe aller verschiedenen Zellentypen. So ist das Resultat von Behring durch den Umstand bedingt, dass einen Bestandtheil des thierischen Organismus auch die Nervenzellen bilden, die sich durch ihre ausserordentliche Empfindlichkeit und Verletzbarkeit auszeichnen.

Die antiseptische Klassifikation von Behring ist, wie wir gesehen haben, eine rein chemische und daher wenig für die allgemeine Toxicologie geeignet, die sich für die Processe, welche den gewaltsamen Tod der Bakterienzellen hervorrufen, interessirt.

Loew[1]) schlug vor ein „natürliches System der Giftwirkungen", welches auf dem physiologischen Einfluss der Gifte auf die Zellen beruht. Er theilt alle Gifte in allgemeine, welche jede Zelle afficiren, und specielle, die nur auf einige Zellen einwirken. Unter den allgemeinen unterscheidet er: oxydirende (O_3, H_2O_2; Salze der Chromsäure, Mangansäure und chlorige Säure; Chlor, Brom; Jod; Jodate, Chlorate und Bromate; Phosphor und Arsensäure), katalytische, die keine chemischen Veränderungen hervorbringen, sondern mechanisch durch ihre Anwesenheit wirken, indem sie die Molekularbewegung übertragen (anaesthesirende Stoffe, Chloroform, Aether, Chloral u. s. w.; Kohlehydrate, Alkohol, Schwefelwasserstoff u. s. w.), salzbildende Gifte, d. h. solche, welche salzartige Verbindungen mit den Eiweisssubstanzen eingehen, welche, wie bekannt, ähnlich den Amidosäuren, einen zweifachen Charakter besitzen, einen basischen und einen sauren (Säuren, Mineralbasen, Salze der schweren Metalle) — und schliesslich substituirende Gifte, die ausführlicher besprochen werden müssen.

Unterscheidet sich die lebende Substanz chemisch von einer todten? Pflüger[2]) vermuthete, dass dieser Unterschied im Eiweiss wurzelte,

1) Loew, Ein System der Giftwirkungen. 1893.

2) Pflüger, Ueber physiologische Verbrennung in den lebendigen Organismen. Pflüger's Archiv, X, 251. 1875.

welches sowohl todt, wie z. B. in Blut, als auch lebend — innerhalb der Zelle — sein kann. Das todte Eiweiss enthält nach Pflüger keine Cyangruppen, die in dem lebenden Eiweiss enthalten sind. Loew kennzeichnete das lebende Eiweiss durch Aldehyd- und Amidgruppen, die in naher Beziehung zu einander stehen: $\overset{\diagup H}{\underset{|}{C}}=O$ und NH_2. Beim Absterben des Eiweisses verwandeln sich die Aldehydgruppen in Hydroxylgruppen $\left(C\diagup^{OH}\right)$, und die Amidgruppen in Imidgruppen (NH). Die Struktur des Eiweisses erleidet somit folgende Veränderungen:



Es zeigt sich, dass alle Substanzen, welche Verwandtschaft zu den Amid- oder Aldehydgruppen besitzen, starke Gifte für jede lebende Zelle sind. Diese Gifte bezeichnet eben Loew als substituirende. Hierzu gehören: Hydroxylamin, Diamid oder Hydrazin, Ammoniak, Phenol, Cyanwasserstoff, H_2S, schweflige Säure, — alles auf Aldehyd einwirkende Substanzen; auf Amide wirken, sogar in starker Verdünnung, salpetrige Säure, Formaldehyd und andere Aldehyde. Zu den specifischen Giften rechnet Loew: giftige Proteinkörper (Bakterientoxine, Thieralexine und Immuntoxinproteine, pflanzliche Enzyme, wie Abrin, Ricin u.s.w., Thierenzyme, wie Schlangengift, Spinnengift u. s.w.), Alkaloide, und Ptomaine, welche die Eigenschaft haben, sich mit dem lebenden Eiweiss zu vereinigen, und schliesslich die indirekt wirkenden Gifte dreier Kategorien:

1. Diejenigen, welche die Athmung beeinflussen: CO, CO_2, Salze der schwefligen Säure.

2. Substanzen, die durch die Produkte ihrer Zersetzung vergiften: Nitrite, Jodverbindungen, Azoimid.

3. Diejenigen, welche die Struktur der lebenden Zellen verändern: neutrale Salze der Alkalien und Erdalkalien, und die oxalsauren Salze.

Das ist im Allgemeinen die Classification von Loew. Sie ist selbstverständlich schon deshalb ungenügend, weil sie das ganze Leben auf das lebende Eiweiss zurückführt, ohne diejenigen wichtigen chemischen Verbindungen zu berücksichtigen, die in den Kernen enthalten sind.

Eine toxikologische Klassification ist überhaupt einstweilen unstatthaft, weil die Gifte noch nicht ausführlich genug in Bezug auf ihre Wirkung auf die einzelnen Zellen studirt sind. Die Bakterien erscheinen als ausserordentlich bequemes Objekt für eine solche Zellentoxikologie und es sind auch Grundlagen für ein solches Studium gegeben. Alle uns bekannten Fälle des gewaltsamen Todes der Bakterien kann man auf zwei entgegengesetzte Processe zurückführen: die Erscheinungen der Coagulation und die der Auflösung. Die Bakterien koaguliren z. B. unter dem Einfluss der hohen Temperatur und vieler antiseptischer Stoffe, sie lösen sich auf unter dem Einfluss beispielsweise der Bakteriolysine. Experimentell werden diese Processe durch die coffeinolytische Methode differenzirt: in den koagulirten Bakterien ruft das Coffein keine Chromatolyse hervor.

Uebrigens finden wir dieselben beiden Processe auch in der menschlichen Pathologie: die trockene und die feuchte Nekrose. Die erstere erscheint unter dem Einfluss aller Gifte, die den Zelleninhalt coaguliren; die zweite dagegen bei der Auflösung dieses Inhalts. In jedem dieser Processe muss man weitere Unterabtheilungen machen. Die lytische Nekrose der Bakterien ist verschiedenartig: Auflösung der Kerne unter dem Einfluss von Coffein, Auflösung des Stroma durch neutrale Salze, allgemeine Auflösung unter dem Einfluss der Bakteriolysine. Diesen Erscheinungen entsprechen verschiedene Degenerationen der Thierzellen — Hyalindegeneration, Schleimdegeneration u. s. w. Die Coagulationsnekrose der Bakterien ist ebenfalls verschiedenartig. Aber einstweilen fehlt uns faktisches Material, um mit Nutzen eine Parallele zwischen der Thiernekrose und Bakteriennekrose zu ziehen. Nichtsdestoweniger zweifeln wir nicht, dass vergleichende toxikologische Untersuchungen über Nekrose und über Degenerationen der Bakterien und Thierzellen helles Licht auf viele Fragen der allgemeinen Physiologie und Pathologie werfen werden.

Zum Schluss muss ich eine praktische Bemerkung machen. Selbstverständlich sind die Zellen der Nervencentren unvergleichlich empfindlicher gegen alle möglichen Gifte, als die Bakterien. Diese Thatsache schliesst aber nicht die Möglichkeit einer inneren Antisepsis, einer pharmakologischen Therapie der Infectionen aus. Wir wissen schon, dass es specifische Gifte für Bacterien giebt, welche auf die Nervenzellen nicht einwirken, nämlich die Bakteriolysine; wir wissen ferner, dass in den Nervencentren Vorrichtungen existiren, welche einige Gifte zu denselben nicht durchlassen, z. B. dringt in das Gehirn des

Kaninchens das Atropin nicht ein. Der Hauptgrund für eine pharmakologische Einwirkung besteht aber in dem Princip, durch dieselbe nicht direkt die Bakterien und die Gifte zu beeinflussen, sondern nur den Selbstschutz des Organismus den Infektionen gegenüber zu unterstützen.

So erscheint die Milchdiät als bestes Mittel für die Desinfektion der Därme. Die Milch besitzt zwar gar keine antiseptischen Eigenschaften und bildet sogar ein gutes Nährmedium für Bakterien. Im Darmkanal dient jedoch die Milch zur Massenvernichtung der Bakterien. Der Mechanismus dieser Vernichtung ist jedenfalls sehr komplicirt und besteht aller Wahrscheinlichkeit nach in Folgendem: Erstens existirt ein gewisser Antagonismus zwischen der Zersetzung der Eiweissstoffe und der Kohlehydrate. Indem sich Milchzucker in Milchsäure verwandelt, sistirt er die Lebensthätigkeit aller Fäulnissmikroben, welche die Eiweisssubstanzen zersetzen. —

Zweitens wird von dem Casein unter dem Einfluss der peptischen Fermente ein Derivat abgespalten, welches eine grosse bakteriolytische Wirkung besitzt (s. S. 158).

Ein anderes Beispiel ist folgendes: Bekanntlich ist das JK ein specifisches Mittel gegen die Aktinomykose des Hornviehs. Das Jodkalium besitzt schwache antiseptische Wirkungen, aber es unterstützt wahrscheinlich die Schilddrüse in ihrer die Gifte neutralisirenden Thätigkeit. Wir müssen nochmals hervorheben, dass feste Bande der Solidarität alle unsere Zellen verbinden. Jede Infektion ruft den Selbstschutz seitens des Organismus und die für diesen speciellen Zweck angepasste Thätigkeit verschiedener Organe und Gewebe hervor. Indem wir wenigstens eine dieser Thätigkeiten begünstigen, üben wir einen wohlthätigen Einfluss auf den ganzen Process aus. Somit eröffnet sich eine weite Bahn für eine vernünftige therapeutische Einwirkung, welche auf dem Verständniss des Wesens der Infektionsprocesse begründet ist. —

Sechszehnte Vorlesung.

Allgemeine Schlüsse über die Bakterienzelle.

Allgemeine Betrachtung der Bakterienzelle. Ihre allgemeinen und charakteristischen Eigenschaften. Der Kern und das Protoplasma der Bakterien. Funktionen des einen und des anderen Elements. Der Kern enthält das potenzielle Leben — die Fermente. Das Protoplasma erfüllt alle Funktionen der Zelle. Mittel derselben sind die vom Kern gelieferten Fermente. Beispiele. Profermente und Erreger. Mechanismus der gegenseitigen Beziehungen des Kerns und des Protoplasmas. Cariolysine oder Stimuline und Cariokoaguline oder Paralysine. Funktionen der Bakterien. Biologie der Bakterien. Principien der Selbsterhaltung und der Sensibilität. Anpassungsvermögen der Bakterien. Psychischer Faktor desselben. Das Streben zum Leben und zur Erhaltung desselben, als Ziel der psychischen Thätigkeit. Charakteristische Eigenschaften der Bakterien. Die Haupteigenschaft ist der Individualismus. Die damit verbundene Einfachheit des Baues und die Intensität der Ernährung und der Vermehrung. Solidarität der Zellen höherer Organismen. Ihre höchste Form. — Centralisation der Empfindlichkeit. Entzündung als Beispiel der Unterordnung der Theile unter das Ganze. Bedeutung der Bakteriologie als einer selbstständigen Wissenschaft. Verschiedene Theile der Bakteriologie. — Schluss.

Wir haben — wenn auch nur in allgemeinen Zügen — die Grundeigenschaften der Bakterien kennen gelernt. Versuchen wir jetzt, einen allgemeinen Ueberblick über die von uns erworbenen Kenntnisse der Bakterienzelle zu geben, indem wir zuerst sowohl ihre, als allen lebenden Wesen gemeinsamen Eigenschaften und nachher ihre charakteristischen Eigenthümlichkeiten besprechen.

Die Bakterienzelle besteht, so wie alle anderen Zellen, aus Kern und Protoplasma. Von der Existenz des Kerns überzeugt uns hauptsächlich die chemische Analyse; von der Anwesenheit des Protoplasmas das Studium der damit verbundenen Geisseln, der Bewegungsorgane. Welche Rolle fällt nun jedem dieser Bestandtheile der Zelle

zu? Welche Lebenserscheinungen werden durch Kern und welche durch Protoplasma bedingt? Wir glauben, dass im Kern nicht das aktive, sondern nur das potenzielle Leben der Zelle enthalten ist. Im verdichteten koncentrirten Zustande enthält der Kern die ruhende lebende Substanz, welche der Sporensubstanz ähnlich ist. Aber diese Substanz ist das Unterpfand des ganzen aktiven Zellenlebens, weil sie aus denjenigen Faktoren besteht, welche alle Lebensprocesse hervorrufen, nämlich aus Fermenten.

Alle Lebensprocesse werden durch das Protoplasma vermittelt. In demselben erfolgt Athmung, Wachsthum, Bewegung, Vermehrung, Synthesen, Produktion und Verbrauch der lebendigen Kraft — aller Erscheinungen, welche das Leben kennzeichnen und welche, wie wir wissen, von Fermenten hervorgerufen werden. Für seine aktive Rolle muss folglich das Protoplasma sich fremder Werkzeuge bedienen, und es bezieht dieselben aus dem Centralarsenal, dem Kern. Nehmen wir als Beispiel die Bewegung. Die Bewegung der lebenden Wesen wird durch die Kontraktion des Protoplasmas hervorgerufen. In verschiedenen Fällen und bei verschiedenen Zellen erfolgen diese Kontraktionen entweder in dem ganzen Protoplasma oder nur in einzelnen Theilen desselben, die mit dem übrigen Protoplasma identisch sind oder sich in besondere Bewegungsorgane (Geisseln) individualisirt haben. Aber vom allgemeinen physiologischen Standpunkt aus liegt jeder Bewegung immer ein und derselbe Process zu Grunde, nämlich die Coagulation des Protoplasmas. Für diese Coagulation ist, wie wir wissen, ein Ferment erforderlich, und dieses Ferment wird schliesslich aus dem Kern genommen. Selbstverständlich ist in diesem Mechanismus uns noch vieles unbekannt. Die Kernfermente können sich in dem Protoplasma in inaktivem Zustande befinden und unter dem Einfluss der äusseren Erreger zu funktioniren anfangen. Worin besteht nun dieser inaktive Zustand der Fermente? Obgleich die physiologische Chemie schon längst auf die Existenz inaktiver Fermente oder Proenzyme hinweist, die in dem Magensaft, Pankreas u. s. w. praeexistiren und durch die verschiedenartigsten Einflüsse in den aktiven Zustand übergeführt werden müssen, wissen wir heut noch nicht, was eigentlich diese Proenzyme sind.

Aus den soeben entwickelten Daten über die wechselseitigen Beziehungen des Protoplasmas und des Kerns folgt mit Nothwendigkeit die Existenz von diese Beziehungen regulirenden Faktoren. Es sind Faktoren erforderlich, welche Fermente oder Proenzyme aus dem

Kern in das Protoplasma überführen, und es sind Agentien erforderlich, die dem Kern auf Kosten des Protoplasmas zu wachsen erlauben und ihm die verbrauchten Fermente wieder ersetzen. Es müssen also Substanzen existiren, welche Kerne auflösen — Caryolysine, und solche, welche Kerne verdichten, coaguliren — Caryocoaguline. Wie kann nun die Wirkung dieser Substanzen sich auf die Funktionen der Zelle äussern. Selbstverständlich werden bei übermässiger Wirkung, sowohl der eine als der andere Faktor zum Tod der Zelle führen, indem sie das Gleichgewicht in den Funktionen der letzteren stören. Aber in ungefähr normalen Grenzen müssen die Caryolysine, indem sie die Quantität der Fermente im Plasma vermehren, die Lebensfunktionen erhöhen. Sie erscheinen daher als Funktionserreger — Stimuline. In der That kennen wir schon für die Bakterien einige dieser Stoffe: Coffein, Ptomaine u. s. w. Diese Stoffe lösen in grossen Quantitäten die Bakterienkerne auf; in geringen Mengen rufen sie, wie z. B. das Coffein, das Wachsthum der Bakterien hervor, indem sie das Erscheinen der Riesen unter denselben hervorbringen. Das Coffein erscheint als bestes Reizmittel auch für menschliche Zellen, da es in allen Welttheilen und von allen Völkern unter verschiedenen Namen gebraucht wird.

Was nun die Stoffe anbelangt, welche die Fermente in den inaktiven Zustand überführen und dieselben dem Kern wiederbringen, nämlich die Caryocoaguline, so müssen die letzteren eine anästhesirende, lähmende Wirkung haben. Die Toxikologie und die Pharmakologie der Zelle sind indess noch nicht genügend erforscht, als dass man aus ihnen genügend überzeugende Thatsachen für die Illustration dieser allgemeinen Sätze schöpfen könnte.

Indem wir von dem Bau der Bakterien zu den Funktionen derselben übergehen, finden wir auch hier die Hauptgrundzüge, welche allen lebenden Wesen gemeinsam sind: Produktion und Verbrauch der lebendigen Kraft, Zerstörung und Aufbau der kohlenstoff- und stickstoffhaltigen Verbindungen erfolgen nach denselben Principien und nach demselben Plan, wie bei allen anderen Organismen. Als Faktoren erscheinen in diesen Processen überall dieselben Fermente, die der Untersuchung mehr oder weniger zugänglich sind.

Wenn wir von der allgemeinen Physiologie zur Biologie übergehen, d. h. zum Verhalten der Organismen zu der umgebenden Natur und zu anderen Ogranismen, so müssen wir auch hier vor Allem die Grundähnlichkeit konstatiren. Die allgemeinen biologischen

Principien des Selbstschutzes und der Sensibilität sind auch auf die Bakterien anwendbar.

Wir wissen schon, dass es ausser dem Feuer kein Element giebt, in dem die Bakterien nicht existiren könnten. Ueberall, wo Leben ist, vermehren sich auch die Bakterien, indem sie den Menschen weit in ihrem Kosmopolitismus übertreffen. Das rührt von dem ausserordentlichen Anpassungsvermögen der Bakterien her. Das Studium der Antisepsis zeigt unter anderem, dass nur seltene Edelmetalle, in der Natur nicht vorkommende Stoffe, neue Verbindungen die Bakterien tödten. Allen übrigen ihnen bekannten Stoffen haben sich die Bakterien angepasst und Mittel zum Selbstschutz gegen dieselben ausgearbeitet. Wodurch ist dieses merkwürdige Anpassungsvermögen der Bakterien bedingt? Die Zeit ist vorbei, wo unter dem Einfluss der Darwin'schen Lehre die ganze Zweckmässigkeit in der organischen Welt durch den Kampf ums Dasein und die natürliche Auswahl erklärt wurde. Jetzt wissen wir, dass diese Faktoren, wenn sie auch die erfolgten Veränderungen festigen können, jedenfalls nur eine sekundäre Rolle spielen, da sie die Hauptsache, nämlich die Entstehung dieser zweckmässigen Veränderungen, nicht erklären. Das letztere wird durch einen anderen, nämlich durch den psychischen Faktor, erklärt. In allen Organismen ist das Streben zum Leben (Richet)[1]) und die damit verbundene psychische Thätigkeit enthalten. Diesem Streben zum Leben oder dem Gefühl der Selbsterhaltung ist eine mehr oder weniger stark entwickelte Empfindlichkeit unterstellt. Wir sehen, dass die Gewebe, welche die Sensibilität der Bakterien leiten, den psychophysischen Gesetzen der menschlichen Empfindlichkeit ähnlich sind. Jedenfalls glauben wir, dass durch diese Empfindlichkeit die Zweckmässigkeit jedes Lebens, sowohl des der Bakterien, als auch aller anderen Organismen, bedingt ist.

Betrachten wir jetzt die charakteristischen Eigenschaften der Bakterien, welche dieselben von den anderen Organismen unterscheiden. Um bei feineren Unterschieden nicht zu verweilen, weisen wir gleich auf das Grundprincip hin, welches die Haupteigenthümlichkeiten der Bakterien bedingt. Im Vergleich zu anderen Organismen zeigen die Bakterien einen ausserordentlich entwickelten Individualismus. Jede

---

1) Richet, L'effort pour la vie et la théorie des causes finales. Revue Scientifique. 1898. Vergl. auch: Famintzin, Gegenwärtige Naturwissenschaft und Psychologie. 1898. Pflüger, Die teleologische Mechanik der lebendigen Natur. 2. Aufl. 1877.

einzelne Bakterie führt ein selbständiges Leben. Sie muss selbst alle ihre Bedürfnisse erfüllen, aber dafür hat sie nur für ihre eigenen Bedürfnisse und für keine fremden zu sorgen. Obgleich es bei vielen Bakterien Spuren von Zusammenleben in Gestalt der Plasmodien oder Kolonien giebt, stellen diese Kolonien doch hauptsächlich mechanische Anhäufungen dar, ohne besondere Differenzirung der einzelnen Individuen, fast ohne jede Idee von einem Ganzen, von der Organisation eines Individuums höherer Ordnung. Die Mehrzahl der Bakterien besitzt scheinbar ein negatives Verhalten zu einander, eine gegenseitige Antipathie. Diese negative Chemotaxis ist vollständig begreiflich in Anbetracht jener fürchterlichen gegenseitigen Vernichtung, die wir in der vorigen Vorlesung schon besprochen haben.

Durch diesen Individualismus der Bakterien werden, wie wir erwähnt haben, viele ihrer charakteristischen Eigenschaften bedingt. Natürlich kann der Stoffwechsel bei denselben sich durch eine solche Vollständigkeit nicht unterscheiden, wie bei den höheren Thieren und Pflanzen, wo eine Zelle die von der anderen gelieferten Produkte verarbeitet. So oxydirt die Essigbakterie den Alkohol nur bis zur Essigsäure, da sie keine Möglichkeit besitzt, sich jener Menge von Energie zu bedienen, welche andere Zellen durch Umwandlung der Essigsäure in CO_2 und H_2O erhalten. Diesen quantitativen Mangel ihres Stoffwechsels ersetzen die Bakterien durch die grosse Menge des zu verarbeitenden Materials, und dadurch wird die Intensität der Gährungsprocesse erklärt.

Indem jede Bakterie ein besonderes Leben führt, besitzt sie eine im Verhältniss zu ihrem Volumen sehr grosse Oberfläche, und muss und kann daher eine ausserordentlich intensive Lebensenergie besitzen. — Von dieser Intensität giebt uns die beispiellose Schnelligkeit der Vermehrung der Bakterien einen Begriff. Eine solche Schnelligkeit ist selbstverständlich nur möglich bei einfachem Stoffwechsel und einfachem Bau der Bakterien, und unmöglich für komplicirtere Organismen. Im Gegensatz zu den Bakterien sind die Zellen höherer Organismen, mit welchen Bakterien bei den Infektionskrankheiten beispielsweise zu thun haben, durch eine hohe Solidarität ausgezeichnet. Dabei darf nicht verschwiegen werden, dass in der Wissenschaft auch eine andere, entgegengesetzte, vom Darwinismus hervorgerufene Anschauung existirt. Nach dieser Anschauung, welche zuerst von Wilhelm Roux formulirt wurde, bestehen die höheren Organismen ebenfalls aus unabhängigen Zellen, welche ihre Individualität verthei-

digen und unter einander den Kampf ums Dasein führen. Die ganze Physiologie und Pathologie überzeugen uns von der Unrichtigkeit einer solchen Anschauung. Sowohl die Theilung der Arbeit unter den verschiedenen Zellen, als auch die Fortschaffung der transplantirten Gewebe, die Regeneration der ausgeschnittenen Organe und jede in einem höheren Organismus stattfindende Lebenserscheinung, Alles zeigt uns, dass dieser Organismus nach einem gewissen Plan gebaut ist, welcher als Zweck seiner Existenz erscheint, und dass alle Zellen desselben durch die Bande der Solidarität eng unter einander verbunden sind. Diese Solidarität findet schliesslich den besten Ausdruck in der Centralisirung einzelner empfindlicher Zellen im Nervensystem und seinen Centralorganen. — So steht sowohl bei der Infection, als bei der Immunität das Studium der Solidarität der Thierzellen in erster Linie.

Selbstverständlich sind die vollständig individualisirten Bakterienzellen, bei der Beschränktheit ihrer Bedürfnisse und bei ihrer Selbstständigkeit, unvergleichlich stärker, als jede einzelne Thierzelle. Aber die Kraft der letzteren besteht in der Gesammtorganisation ihrer Zellen und in der Möglichkeit, im Moment der Gefahr eine ganze Reihe von regulatorischen und schützenden Vorrichtungen zum Leben hervorzurufen, welche alle auf ein und dasselbe Ziel — den Selbstschutz — gerichtet sind.

Dabei werden oft einzelne Zellen geopfert und für die Rettung des ganzen Organismus gehen, wie bei der Entzündung, einzelne Theile desselben zu Grunde. Dieser Process ist für den entzündlichen Theil schädlich, während bei künstlicher Beseitigung des letzteren eine mehr oder weniger vollständige Herstellung des normalen Zustandes erfolgt. Dieser Process ist aber für den ganzen Organismus heilsam, da er die schädlichen Factoren in dem entzündeten Herd zurückhält. (S. Anhang 5).

Eine ausführlichere Vergleichung der Bakterien, nicht mit den Organismen überhaupt, sondern speciell mit den Thieren, ergiebt noch viele interessante Thatsachen. Nehmen wir z. B. die Physiologie des Stoffwechsels. Empirische Gesetze des Stoffwechsels sind von Pettenkoffer und Voit experimentell festgestellt. Hierher gehören: die Erhöhung des Zerfalls der Eiweissstoffe in dem Organismus bei vermehrter Zufuhr derselben in der Nahrung; die Abnahme dieses Zerfalls unter dem Einfluss von Kohlehydraten, Fetten u. s. w. Einige dieser Gesetze finden eine Analogie in der Ernährung der Bakterien. Wir

sahen schon, dass das Blut, ähnlich der Kulturflüssigkeit der Bakterien, verschiedenartige Fermente enthält. Wir sahen ferner, dass die Mikrobenzellen im Stande sind, in grosser Menge die der gegebenen Nahrung entsprechenden Fermente abzuscheiden. Ausserdem erwähtnen wir den Antagonismus zwischen dem Kohlehydrat- und dem Eiweissstoffwechsel der Bakterien, und die Fähigkeit der Produkte des ersteren, die Zersetzung der Eiweisskörper zurückzuhalten. Sind nicht alle diese Thatsachen auf die Erklärung der Gesetze des Stoffwechsels der Thiere anwendbar?

Schliesslich ist auf die ausserordentlich wichtige Thatsache hinzuweisen, dass das Hauptgesetz des Lebens, das Gesetz der Reaktion, welches sich in der Pathologie der Infektionen durch das Princip der Antitoxine äussert, d. h. durch Produktion von Stoffen in den Thierzellen, welche die Gifte neutralisiren; welches im Blut durch den Verlust der Coagulationsfähigkeit nach Einführung der das Blut coagulirenden Stoffe in dasselbe sich äussert, — dieses Grundgesetz findet seine Begründung in der Zusammensetzung der Bakterien und anderer Zellkerne aus zwei der Wirkung nach entgegengesetzten, sich gegenseitig das Gleichgewicht haltenden Elementen, wie es z. B. das coagulirende und das auflösende Ferment sind.

Das Gesagte genügt, um nochmals die grosse Bedeutung der Bakteriologie zu erkennen. Diese Wissenschaft, welche die so originellen Bakterienzellen studirt, muss eine sehr wichtige Rolle in der Feststellung der Grundgesetze der Physiologie und Biologie spielen, abgesehen von ihrer praktischen Bedeutung für diejenigen Gebiete der Wissenschaft und der Technik, welche auf der Thätigkeit der Bakterien beruhen, wie die Pathologie der Infektionen, die Landwirthschaft, die Milch- und Bierindustrie.

Hierbei muss ich stehen bleiben und meinen diesjährigen Kursus der Bakteriologie schliessen. Derselbe umfasst selbstverständlich nur einen unbedeutenden Theil der Bakteriologie, nämlich ihren allgemeinen Theil, die nothwendige Einführung in dieselbe. Am Schluss dieser Vorlesungen sind wir im Stande, uns in dem grossen Gebiet der Bakteriologie zu orientiren und eine richtige Vorstellung von ihren Bestandtheilen zu machen. Ausser der allgemeinen Bakteriologie, die ich vorgetragen habe, giebt es noch folgende Theile: die specielle Bakteriologie, welche einzelne Bakterien: Staphylokokken, Streptokokken u. s. w. beschreibt; die experimentelle Bakteriologie oder allgemeine Pathologie der Infektionskrankheiten, welche die Ge-

setze der Solidarität der Thierzellen und den Selbstschutz derselben gegen Infektionen, Fieber, Entzündung, Leukocytose u. s. w. studirt; die klinische Bakteriologie, welche verschiedene Krankheiten mittelst bakteriologischer Methoden zu erkennen lehrt. Aus allen diesen Theilen der Bakteriologie habe ich für meinen ersten Kursus den allgemeinen Theil gewählt, obgleich derselbe für die Zuhörer am trockensten und für die Darstellung am schwierigsten ist. Aber ich hielt es bei der Eröffnung meines Institutes für meine Pflicht, meine Ueberzeugungen bezüglich der Grundfragen unserer Wissenschaft auszusprechen, die Fahne mit der Devise der neuen Einrichtung aufzurollen. Andere mehr zugängliche und für Nichtfachleute interessantere Theile mögen den folgenden Jahren meiner Thätigkeit überlassen bleiben.

Zum Schluss erlaube ich mir, hochverehrte Kollegen, Ihnen für die hohe Ehre und moralische Unterstützung, die Sie mir durch Ihr Interesse für die Vorlesungen erwiesen haben, zu danken.

Anhang I.

Geschichte der Entdeckungen Pasteurs [1]).

Wissenschaftliche Erwerbungen, welche die Menschheit Pasteur verdankt. 1. Charakteristische Eigenthümlichkeiten Pasteur's, welche zu so vielen Entdeckungen führten. 2. Schöpfungsfähigkeit. 3. Patriotismus. — Die erste Arbeit Pasteur's. Beziehungen zwischen dem Bau und den Eigenschaften der Körper. Molekulare Dissymmetrie. Zerlegung der Paraweinsäure in Rechts- und Linksweinsäuren. Bedeutung der Mikroben für diese Zersetzung. Die Gährungsfaktoren als Lebewesen. Krankheiten der Seidenraupen. Krankheiten des Biers. Aetiologie der Infektionen. Schutzimpfungen. Schutz gegen Hundswuth.

Am 28. September 1895 verschied im Alter von 73 Jahren einer der grössten Gelehrten — Pasteur, dessen Entdeckungen der Wissenschaft ganz neue Gebiete erwarten und eine Umwälzung in der Biologie, Hygiene, Chirurgie und Medicin hervorgebracht haben. Pasteur entdeckte nicht nur eine ganz neue Welt in den Mikroben, es gelang ihm nicht nur die grosse Bedeutung dieser Welt für Gährungsprocesse und Infektionskrankheiten zu bestimmen, sondern er gelangte selbst, Allen voran, auf diesem neuen Wege zu den grossen Entdeckungen der künstlichen Vaccine und des Schutzes gegen die Hundswuth. Pasteur's Thätigkeit füllt ein kolossales Wissenschaftsgebiet aus, welches sich von der Nichtexistenz der Urzeugung einerseits, bis zu den Schutzimpfungen andererseits erstreckt. Welch unüberschbarer Weg, von einem Menschen durchschritten! Und auf dem ganzen Wege stossen wir auf zahlreiche Entdeckungen, deren jede einzelne genügt, den Namen ihres Urhebers berühmt zu machen. Auf

---

1) Vortrag, gehalten in der Sitzung der K. Gesellschaft für öffentliche Gesundheitspflege am 9. November 1895.

der an dem Hause, wo Pasteur's Laboratorium in der Normalschule sich befand, angebrachten Tafel lesen wir folgende Inschrift:

Hier war Pasteur's Laboratorium —
1857 . . . . Gährung.
1860 . . . . Urzeugung.
1865 . . . . Wein- und Bierkrankheiten.
1868 . . . Krankheiten der Seidenraupen.
1881 . . . . . Infektion und Vaccine.
1885 . . . Schutz gegen die Hundswuth.

Hier erscheint als das Resultat der wissenschaftlichen Thätigkeit Pasteur's eine so grosse Summe von unschätzbaren Erwerbungen, wie man sie kaum jemals in der Geschichte des wissenschaftlichen Denkens wieder findet. Wäre Pasteur von uns durch Jahrhunderte getrennt, so könnten wir glauben, dass sein Name ein Sammelname für eine ganze Reihe von Gelehrten sei, ebenso wie Homer und Shakespeare Einigen als Repräsentanten einer grossen Zahl von Mitarbeitern erscheinen. Im noch weiter zurückliegenden Alterthum würde Pasteur uns wie ein mythologischer Held anmuthen und sein Name von Sagen umsponnen sein. Aber wir waren Pasteur's Zeitgenossen. Wir wissen, dass alle seine Arbeiten wirklich von ihm herstammen. Und wir haben die Möglichkeit, uns nicht nur das ganze Maass seines Genies vorzustellen und dasselbe richtig zu schätzen, sondern auch zu versuchen, dieses Genie zu analysiren und seine charakteristischen Eigenthümlichkeiten zu bestimmen.

Welchen Eigenschaften seines Geistes verdankte Pasteur die beispiellose Produktivität, welche ihm erlaubte, so viel für die Wissenschaft und für die Menschheit zu thun? Versuchen wir diese Frage zu beantworten und eine Charakteristik des Genies von Pasteur zu geben, die hauptsächlich aus dem Studium seiner Arbeiten abgeleitet ist. Wir wollen nicht bei denjenigen Eigenschaften stehen bleiben, welche das nothwendige Attribut jedes hervorragenden Gelehrten bilden: die leidenschaftliche Liebe zur Wissenschaft, die unveränderliche Treue zu derselben; die unerschütterliche Beharrlichkeit im Studium der wissenschaftlichen Fragen und eine Geduld, die auch vor dem Misslingen nicht schreckt; die wissenschaftliche Gewissenhaftigkeit und Aufrichtigkeit, welche die Wahrheit über Alles stellt, mit vollständiger Hintansetzung der eigenen Person und ihrer Ansichten; das Begreifen der hohen Bedeutung des Versuchs und das Vermögen, denselben richtig anzustellen: alles das sind gewöhnliche

Eigenschaften jedes echten Gelehrten. Aber Pasteur besass ausserdem andere charakteristische Fähigkeiten, welche, im Zusammenhang mit einander, ihm erlaubten, so viel und so schnell zu schaffen.

Hier tritt uns zunächst die philosophische Artung des Geistes entgegen, welche sich in der Verallgemeinerung der gefundenen Einzelheiten und den streng logischen Schlussfolgerungen aus denselben dokumentirt. Sodann die in hohem Grade entwickelte schöpferische Thätigkeit auf experimentellem Gebiet und drittens — sein Patriotismus. Die erste dieser Eigenschaften hat schon längst die Aufmerksamkeit von Pasteur's Zeitgenossen auf sich gelenkt. So that Chevreul vor vielen Jahren den Ausspruch: „Indem man zuerst alle Untersuchungen Pasteur's in chronologischer Reihe und nachher im Ganzen betrachtet, kann man die strenge Genauigkeit des Urtheils des Gelehrten und den ganzen Scharfsinn des einsichtsvollen Geistes schätzen, welcher auf Grund der schon erworbenen Wahrheiten zur Feststellung neuer strebt." — Der älteste der Mitarbeiter Pasteur's, Duclaux, schrieb noch vor kurzer Zeit:

„Das Gebiet, in welches Pasteur von seinen Vorstellungen hineingezogen wurde, erstreckte sich viel weiter als der Punkt, wo er stehen blieb und wo er seine ersten Untersuchungen machte. Aber dieser Punkt wurde nicht zufällig gewählt. Mittelst einer merkwürdigen Begabung, die vielleicht seine Hauptcharaktereigenschaft bildete, wählte er die Grundfrage, den Gipfel aus, von welchem er die ganze Umgebung beherrschte. Von diesem Höhepunkt aus erweiterte sich sein Gesichtskreis und ermöglichte es ihm, Dinge zu sehen, welche für alle anderen, sogar für seine nächsten Mitarbeiter, von Nebel umgeben waren. Daher rührte der ungewöhnliche Glanz und die Autorität seiner Mittheilungen, besonders derjenigen, die er in der Akademie der Wissenschaften und in der medicinischen Akademie machte. Seiner Resultate sicher, ihres logischen Zusammenhangs mit den schon erworbenen Daten oder mit neuen Kenntnissen, deren Wahrheit er vorahnte, bewusst; von dem Bewusstsein der Festigkeit und der Solidarität des Ganzen unterstützt, erlaubte sich Pasteur manchmal sogar zu prophezeien, in seinem Voraussehen über die Grenzen des Versuches hinauszugehen."

Pasteur selbst sagt darüber Folgendes:

„Nichts gelingt ohne voreingenommene Ideen. Man muss nur soweit vernünftig sein, um nur denjenigen Schlüssen aus denselben zu glauben, die durch Versuche bestätigt werden. Voreingenommene

Ideen, der strengen Kontrole des Versuchs unterworfen, stellen das Feuer dar, welches den experimentellen Wissenschaften das Leben verleiht.“ In der Thätigkeit Pasteur's haben also weit ausschauende Verallgemeinerungen eine grosse Rolle gespielt. Aber sie waren keineswegs das Ziel seiner Untersuchungen, sondern nur ein Hülfsmittel für immer neue und neue Entdeckungen. Indem Pasteur sich die ganze Zeit der Theorien für seine Entdeckungen bediente, war er ihrem Endschicksal gegenüber ziemlich gleichgültig und kümmerte sich nicht um den Triumph derselben. Er hatte andere Ziele und ein anderes Streben. Und hier gehen wir zu der zweiten charakteristischen Eigenthümlichkeit von Pasteur's Genies über. — Es ist ein zweifaches Verhalten des Gelehrten zum Objekt seiner Untersuchung möglich: ein passives und ein aktives. Im ersten Falle kümmert sich der Gelehrte nur um die Befriedigung seiner Wissensbegierde. Daher sind alle seine Beobachtungen und Versuche darauf gerichtet, möglichst ausgiebig die gegebene Erscheinung zu erforschen und die dieselbe leitenden Naturgesetze zu begreifen. Und da jede zu lösende Frage neue hervortreten lässt, so wird die Aufgabe des Forschers mit jedem Schritt komplicirter. Pasteur aber studirte die Naturerscheinungen, um dieselben zu beherrschen. Daher schritt er in der Untersuchung jeder Frage nur bis zu derjenigen Stufe, wovon ihm ersichtlich war, wo er seine Schöpfungsfähigkeit, um seine Ziele zu erreichen, anwenden darf. Und das erklärt eben die grosse Produktivität der Thätigkeit Pasteur's. — Aber was kann in einem Gelehrten stärker, als seine Wissensbegierde, als sein Streben zur Wahrheit sein; welche anderen Ziele kann er haben? Die Antwort darauf finden wir in dem leidenschaftlichen Patriotismus Pasteur's. — „Die Wissenschaft hat keine Heimath“, sagte er einst öffentlich, „aber die Gelehrten haben eine solche.“. Und Pasteur hat seine Heimath begeistert geliebt.

Seine ganze Thätigkeit war ein ununterbrochener, unermüdlicher Dienst, den er dem Vaterlande leistete. Alle seine Fortschritte hat Pasteur nur als Mittel zur Erhöhung des Ruhmes von Frankreich betrachtet, und seines eigenen hohen Ruhmes freute er sich nur insofern, als der letztere den Glanz Frankreichs vermehrte. Als wichtigstes Mittel, das Blühen seines Landes zu befördern, hat Pasteur immer die wissenschaftliche Thätigkeit betrachtet. So schrieb er im Jahre 1868 der Kaiserin Eugenie: „Die grösste That, die jetzt zu erfüllen ist, ist die wissenschaftliche Ueberlegenheit

Frankreichs zu sichern.“ In einem merkwürdigen, im März 1871 unter dem Titel: „Warum Frankreich keine hervorragenden Leute fand, als ihm Untergang drohte?“ veröffentlichten Artikel entwickelt er seine Gedanken über die Bedeutung der Gelehrten für das Blühen und den Wohlstand des Landes. „Grosse praktische Neuerungen, grosse Vervollkommnungen in der Industrie und in den Künsten, sogar Veränderungen in den Beziehungen der Staaten bilden das Resultat des tiefen Denkens der berühmten Mathematiker, sind aus den Laboratorien gelehrter Physiker, grosser Chemiker, aus den Beobachtungen genialer Naturforscher hervorgegangen.“ „Auf derjenigen Stufe der Entwickelung, die wir erreicht haben, und die als moderne Civilisation bezeichnet wird, ist die Entwickelung der Wissenschaften vielleicht nothwendiger für die moralische Aufklärung des Volkes, als für seinen materiellen Wohlstand.“ „Grosse Entdeckungen, Arbeit des Geistes in der Kunst, Wissenschaft und Literatur, mit einem Worte die uneigennützige Arbeit des Geistes in allen seinen Arten, Wissenschaftscentren, die geeignet sind sich mit denselben bekannt zu machen, bringen in den ganzen socialen Organismus den wissenschaftlichen oder philosophischen Geist, diesen Geist des Erkennens, welcher alles der strengen Vernunft unterordnet, die Unwissenheit verurtheilt, Vorurtheile und Irrthümer zerstreut; sie erheben das geistige Niveau und das moralische Gefühl; durch sie verbreitet sich und erhöht sich die göttliche Idee selbst.“ „O, mein Vaterland! Du, das so lange das Scepter des Gedankens gehalten hast, warum bist Du so theilnahmslos Deinen edelsten Schöpfungen gegenüber geworden? Sie sind die göttliche Fackel, welche die Welt beleuchtet, eine lebende Quelle für alle grossen Gefühle, das Gegengewicht gegen den Materialismus.

Natürliche Barbarei und wilder Hochmuth Deiner Feinde haben aus ihnen ein Werkzeug des Hasses, der Verwüstung und des Blutvergiessens gemacht. In deinen Händen würden sie eine Lichtquelle der Menschheit sein, und im Moment der höchsten Gefahr könntest Du das Erscheinen der von ihnen begeisterten Organisatoren, analog Carnot, und von Feldherrn sehen, die geschickter, als Bonaparte's Lieutenants sind.“ Damals hat bekanntlich Pasteur der Bonnenser Universität das ihm von derselben verliehene Diplom des Doctors der Medicin zurückgesandt.

Gleichzeitig schrieb er Duclaux:

„Mein Kopf ist mit den schönsten Arbeitsplänen erfüllt. Der

Krieg hat mein Gehirn erregt. Ich bin bereit, neue Dinge zu finden. Armes Frankreich, theure Heimath, hätte ich dazu beitragen können, dass du dich von deinem Elend erholtest."

„Alle wissen, fügt Duclaux hinzu, welche grosse Befriedigung ihm die Zukunft in dieser Beziehung bereitete. Er hörte von Huxley, dass seine Entdeckungen Frankreich mehr gegeben haben, als die Kriegskontribution gekostet hat; er erfuhr noch mehr Glück, als er seiner Heimath die Entdeckung der Infektionen, Vaccinen und die Heilung der Hundswuth schenkte." „Nachdem Pasteur die Schutzimpfung gegen die Hundswuth entdeckt hatte", erzählt sein Schwager, kehrte er aus dem Laboratorium zurück: er hatte ein feierliches Aussehen, seine Freude war so gross, dass Thränen sich in seinen Augen zeigten. Nie habe ich ein solches Gesicht gesehen, welches den erhabensten und edelsten Ausdruck zeigte, dessen die menschliche Seele nur fähig ist. „Ich würde mich nie trösten, sagte er, uns umarmend, wenn diese wichtige Entdeckung, die wir, ich und meine Assistenten machten, keine französische Entdeckung wäre". Niemals, bei keinem Triumph seines Genies, vergass Pasteur seine Heimath; alle ihm erwiesenen Ehren rechnete er zum Ruhm derselben. So auch bei seinem letzten Jubiläum, als die ganze Welt zusammenkam, um sich vor seinem Genie zu beugen, beim Anblick der Abgesandten aus allen Ländern, die zu seiner Feier gekommen waren, freute er sich vor Allem jener Beweise der Sympathien für Frankreich, die er darin sah. Dann sagte er, sich zu der Jugend wendend: „Jünglinge, Jünglinge, traut diesen Methoden, sicheren, mächtigen, die uns einstweilen nur ihre ersten Geheimnisse enthüllt haben. Und Ihr alle, welches auch Eure Laufbahn sein mag, gestattet nicht dem Skepticismus, dem verleumderischen und fruchtlosen, an Euch heranzutreten; verliert nie den Muth in traurigen Momenten, die die Nation manchmal erlebt. Lebt in der klaren Welt der Laboratorien und der Bibliotheken. Sagt euch zuerst: „Was habe ich für meine Bildung gethan?" Und seid Ihr vorgeschritten in diesem Leben, so fragt euch immer: „was habe ich für meine Heimath gethan?" bis zu dem Moment, wo Ihr vielleicht das unendliche Glück haben werdet zu glauben, dass Ihr mit irgend etwas zum Fortschritt und zum Wohl der Menschheit beigetragen habt. Und begünstigt das Schicksal mehr oder weniger unsere Anstrengungen, so muss man, nachdem man zum grossen Ziel gelangt ist, das Recht haben zu sagen: „Ich that, was ich konnte."

Wir kennen also die Grundelemente von Pasteur's Genie: tiefer philosophischer Geist, im hohen Grade entwickelte Gabe der experimentellen Schöpfung, leidenschaftlicher Patriotismus.

Gehen wir jetzt zu seinen Entdeckungen über, in denen wir die lebendige Illustration unserer Abstraktionen sehen werden. Die ersten Arbeiten Pasteur's waren der Frage nach den Beziehungen zwischen dem Bau und den Eigenschaften der Körper gewidmet. Wir müssen diese Arbeiten etwas ausführlicher betrachten, nicht nur deshalb, weil auf ihnen die modernste der Wissenschaften, die Stereochemie, beruht, sondern hauptsächlich deshalb, weil Pasteur mittelst derselben zu einer Verallgemeinerung kam, deren Verfolg ihn zu allen seinen übrigen Entdeckungen führte.

Unter dem Einfluss seines Lehrers Delafosse hat Pasteur sehr viel über den molekularen Bau der Körper nachgedacht. Er glaubte, dass dieser Bau sich in den Eigenschaften der Körper äussern müsste. Da veröffentlichte Mitscherlich eine Mittheilung, in welcher er zeigte, dass das Natriumammoniumsalz der Weinsäure, welches der Zusammensetzung und dem krystallinischen Bau nach mit dem entsprechenden Salz der Paraweinsteinsäure ganz identisch ist, sich von dem letzteren scharf durch das Verhalten gegen polarisirtes Licht unterscheidet. Das Tartrat dreht die Polarisirungsebene nach rechts, das Paratartrat ist optisch inaktiv.

Pasteur konnte sich mit Mitscherlich's Schlüssen, die in vollem Widerspruch mit seinen eigenen Ideen standen, nicht versöhnen. Er entschloss sich, diese Beobachtungen einer Kontrole zu unterwerfen. Nachdem er Krystalle der Weinsäure bereitet hatte, fand er in denselben Eigenthümlichkeiten, welche die früheren Forscher vermisst hatten. Die Krystalle der Weinsäure und aller ihrer Salze besitzen Hemiedrie, welche sie dissymetrisch macht. Einige der Winkel dieser Krystalle, die im Allgemeinen die Form eines rhombischen Prisma's haben, sind von schiefen Flächen durchschnitten, welche sie der Symmetrie berauben. Durch dieselben lässt sich keine Ebene ziehen, welche sie in ganz gleiche Hälften theilt. Sie geben ein Spiegelbild, welches mit denselben nicht congruent ist, ebenso wie die rechte Hand das Spiegelbild der linken ist. Pasteur fand also, dass die Krystalle der optisch aktiven Weinsäure dissymmetrisch sind, während die indifferente Parasäure keine hemiedrischen Flächen hat, sondern eine Symmetrieebene besitzt. Die Abwesenheit der Dissymmetrie ist somit mit der optischen Inaktivität verbunden.

Indem nun Pasteur weiter die Salze dieser beiden Säuren studirte, machte er eine neue wichtige Entdeckung. Was die Tartrate anbelangt, so drehten sie alle, ebenso wie die Säure, die Polarisationsebene nach rechts und besassen Dissymetrie. Das Natriumammoniumparatartrat aber, welches optisch inaktiv war, krystallisirte in dissymmetrischen Krystallen. Bei aufmerksamer Betrachtung dieser Krystalle entdeckte Pasteur an denselben eine Dissymmetrie zweierlei Art: die einen Krystalle waren, ihrer Gestalt nach, mit dem Tartrat identisch, die anderen besassen eine entgegengesetzte Hemiedrie und waren mit dem Spiegelbild des Tartrats identisch. Pasteur trennte die einen Krystalle von den anderen und, indem er sie besonders in Wasser auflöste, fand er, dass die mit dem Tartrat identischen Krystalle eine Lösung geben, welche ebenso wie die Tartratlösung die Polarisationsebene nach rechts dreht. Die anderen Krystalle aber erwiesen sich als fähig, die Polarisationsebene nach links zu drehen.

Auf diese Weise gelang es Pasteur, das optisch intakte Natriumammoniumparatartrat in zwei Salze zu zerlegen, rechtes und linkes, welche der Grösse nach gleiche, aber der Richtung nach entgegengesetzte Drehungsfähigkeit besitzen. Das waren die ersten Entdeckungen Pasteur's. Er fand, dass die molekulare Dissymmetrie, welche in dem Bau der Krystalle sich zeigt, auch im Verhalten der Körper gegen polarisirtes Licht sich äussert. Er fand ferner, dass man aus der Existenz der rechten auf die Existenz der linken Körper schliessen kann, und umgekehrt. Er zeigte schliesslich, dass ein indifferenter neutraler Körper in zwei andere, einen rechten und einen linken, zerlegt werden kann. Diese Entdeckungen dienten Pasteur als Ausgangspunkt für zahlreiche Versuche und tiefes Nachdenken, welche ihn zur folgenden Verallgemeinerung führten.

Die künstliche Demarkationslinie, welche zwischen der Chemie der anorganischen Natur und der Chemie der lebenden Organismen existirt, ist die molekulare Dissymmetrie. Alle Produkte der anorganischen Natur und alle künstlichen Produkte sind nicht dissymmetrisch. Dagegen sind die Hauptbestandtheile der Thiere und Pflanzen dissymmetrisch und fähig, die Polarisationsebene des Lichtes zu drehen.

Dieser grosse Unterschied hängt davon ab, dass die Molekularkräfte, welche im Mineralreich und täglich im Laboratorium eine Rolle spielen, zu den symmetrischen Kräften gehören; die im Moment der Verbindung im Pflanzenleben anwesenden und wirkenden Kräfte

aber sind dissymmetrisch und hängen von irgend welchen grossen kosmischen Aeusserungen der Dissymmetrie unseres Weltalls ab.

Und nun entschloss sich Pasteur, in den Körpern molekulare Dissymmetrie mittelst dissymmetrischer Kräfte hervorzurufen. Er wandte die stärksten Magneten an, um mittelst derselben Dissymmetrie in den Krystallen zu bewirken. Er konstruirte einen Uhrmechanismus, um Pflanzen ununterbrochen nach einer oder der anderen Seite zu drehen. Er entschloss sich, um das Wachsthum der Pflanzen zu beeinflussen, die auf dieselben fallenden Sonnenstrahlen mittelst Heliostat und Reflektor umzukehren. Er wollte die Kräfte des Solenoids benutzen. Pasteur sprach mit Begeisterung über diese Pläne, und es that ihm leid, dass er keine Zeit hatte, diesen Weg einzuschlagen, welcher, wie er glaubte, eine neue Welt von Substanzen und auch organischen Verwandlungen offenbaren würde. „Da es gelungen ist, die umgekehrte Form der Rechtsweinsäure zu finden, so können wir hoffen, dass wir auch organische Urelemente erhalten werden, die den uns bekannten entgegengesetzt sind. Wer mag voraussehen, welche Umwandlungen die Thier- und Pflanzenarten erleiden würden, wenn es gelingen sollte, in den lebenden Zellen die Cellulose, das Eiweiss und Derivate derselben durch die ihnen entgegengesetzten Stoffe zu ersetzen.“

In diesen Plänen Pasteur's sieht man die ganze Kühnheit seiner experimentellen Schöpfung. Und wer weiss, was er erreicht haben würde, falls er diesen Weg eingeschlagen hätte. Er hat aber diesen Weg aus folgenden Gründen verlassen.

Ausser seiner ersten Methode — das neutrale Gemisch durch Krystallisation zu spalten — fand Pasteur noch zwei andere. Die eine derselben besteht in der Wirkung auf solche Gemische von optisch-aktiven Substanzen. Neutralisirt man die Paraweinsäure mit Cinchonin und dampft die Lösung ein, so krystallisirt zuerst die mit der Base verbundene Linksweinsäure aus, während die Rechtssäure in der Lösung zurückbleibt. Die zweite Methode ist schon eine physiologische und folgt logisch aus der vorausgehenden. Pasteur fand, dass ein Schimmelpilz, Penicillium glaucum, der in einer Lösung von Ammoniumparatartrat wuchs, dasselbe in Linkstartrat verwandelt. Der Schimmelpilz besteht also aus dissymmetrischen Stoffen, deren Zusammenhang das rechte Tartrat am meisten entspricht. Dasselbe wird eben assimilirt, während das linke in der Lösung zurückbleibt.

Zugleich sei hier bemerkt, dass auch jetzt in der Wissenschaft

beständig diese drei von Pasteur entdeckten Methoden angewandt werden, und noch keine neuen gefunden sind.

Pasteur stiess auf noch eine Thatsache. Es war schon längst bekannt, dass die Tartrate unter dem Einfluss der Gährung sich in verschiedene einbasische Fettsäuren verwandeln. Zum Vergleich hat Pasteur das Paratartrat der Gährung unterworfen. Er fand nun dieselben Säuren als Gährungsprodukte, aber ausserdem blieb in der Lösung das ganze Linkstartrat unberührt. Das Ferment hat sich somit als ein dissymmetrischer Faktor erwiesen. Hier stiess Pasteur zum ersten Mal auf den geheimnissvollen, unbekannten Process der Gährung. Er glaubte, durch die Aufklärung dieses dunklen Processes seinem Vaterland einen grossen Nutzen zu bringen in Anbetracht der grossen Rolle, welche die Gährung bei verschiedenen technischen Fabrikationen des Spiritus, Biers, Weins, Essigs u. s. w. spielt. Pasteur hat mit um so grösserer Lust das Studium der Gährungen angefangen, als das Wesen derselben für ihn nicht so undurchsichtig, wie für andere war. Konnte er nicht die Frage nach der Natur derselben durch die einfache Anwendung seines biophysikalischen Gesetzes auf diesen speciellen Fall lösen? Das Ferment, welches eine Wahlfähigkeit in Bezug auf optisch-aktive Verbindungen besitzt, welches das rechte Tartrat zerstört und das linke unberührt lässt, muss ein lebender Organismus sein. Für Pasteur bestand die Hauptschwierigkeit in der Frage nach den Gährungen nicht in der Bestimmug der Natur der Gährungen, sondern in dem Nachweis der Betheiligung der Organismen an denselben, und in der Bestimmung der Eigenschaften dieser Organismen. Und nun schuf Pasteur in einigen Jahren die biologische Theorie der Gährungen. Dabei wies er, im Jahre 1857, zum ersten Mal auf eine Bakterie (ferment lactique) als auf die Ursache der Milchgährung hin: im Jahre 1861 fand er eine zweite Bakterie (ferment butyrique), welche die Buttersäuregährung bewirkt und den freien Luftsauerstoff nicht verträgt. Die letztere Thatsache gab Pasteur Veranlassung zu einer neuen weiten Verallgemeinerung. Er theilte alles Lebende in Aëroben, welche mit Luftsauerstoff athmen, und Anaëroben, welche die Anwesenheit des Luftsauerstoffs nicht vertragen. Da aber Pasteur sich kein Leben ohne jede Betheiligung des Sauerstoffs vorstellen konnte, so vermuthete er, dass die Anaëroben den ihnen nothwendigen Sauerstoff den entsprechenden chemischen Verbindungen entzögen. Dabei zerstören sie die letzteren, indem sie in denselben das, was

man als Gährung bezeichnet, hervorrufen. Daher stammt die berühmte Formel Pasteur's: Gährung ist Leben ohne Luft.

Als speciellen Fall seiner biologischen Theorie der Gährungen hat Pasteur die Frage nach der Urzeugung zum Gegenstand seines Studiums gemacht. Für Pasteur war die letztere leicht zu entscheiden als specieller Fall des biophysikalischen Gesetzes, und wurde auf die Frage nach der Verbreitung der Mikroben in der Natur und nach den Bedingungen der Vermehrung derselben zurückgeführt. Indem Pasteur die Urzeugung studirte, schuf er die Hauptmethoden der Bakteriologie. Er gab auch Lister die leitende Idee zur Entdeckung der Antiseptik. Die weiteren Entdeckungen erscheinen als einfache Entwickelung der biologischen Doctrin der Gährungen in Anwendung auf immer neue und neue Gebiete, in die ihn sein Schöpfungsgenie und patriotisches Gefühl hineinzogen. Nachdem er die Essiggährung studirt hatte, bereicherte er die Technik mit einer neuen Methode der Essigfabrikation, nämlich der Kultur des Essigpilzes. Er entdeckte die Ursachen der Weinkrankheiten in verschiedenen fremden Mikroben und schlug seine Methode der Aufbewahrung des Weins — die Pasteurisation — durch Erwärmen auf 55—60° vor. Als die Vernichtung der Seidenplantagen in Südfrankreich das Volk mit Verarmung bedrohte, begab sich Pasteur dorthin, um an Ort und Stelle die Ursachen der Raupenkrankheiten zu untersuchen. Und obgleich er bis dahin niemals Seidenraupen gesehen hatte, konnte er schon 20 Tage nach seiner Ankunft in Alaix die Ursache der Krankheit in den sogenannten Körperchen unter dem Mikroskop demonstriren, und gab zugleich eine sichere Methode an, sich von der Raupenkrankheit zu befreien durch Auswahl der Eier (der Ragwurz) von gesunden Schmetterlingen. Diese Methode wurde Allgemeineigenthum und rettete die französische Seidenzucht. Während dieser Untersuchungen, im Oktober 1868, wurde Pasteur von einem apoplektischen Anfall getroffen, welcher eine linksseitige Hemiplegie zurückliess, die nie gänzlich verschwand. Nach diesem Schlag lebte er noch 27 Jahre und während dieser Zeit hörte er nicht auf, geniale Entdeckungen zu machen.

Zuerst studirte er die Krankheiten des Bieres und wandte auf dieselben die Pasteurisation an. Dann aber entschloss er sich, die Aetiologie der Infektionskrankheiten mit seinen Principien zu beleuchten und somit die Prophezeihung von Boyle zu rechtfertigen, welcher gesagt hat, dass derjenige, der das Wesen der Fermente und der Gährungsprocesse begreift, am besten im Stande sein wird, die Ur-

sachen der Fieberkrankheiten und anderer Krankheiten aufzufinden. Was ist in der That eine Infektion anderes als eine Gährung im lebenden Organismus. Als solche hat Pasteur dieselbe betrachtet.

Und nun klärt Pasteur nach und nach die Aetiologie des Milzbrandes, der Septikämie, der Hühnercholera, des Kindbettfiebers, der Osteomyelitis, der Abscesse auf. Aber das Studium der Aetiologie war nicht der Hauptzweck Pasteur's; es war ihm nur ein Mittel, die Möglichkeit zur Bekämpfung der Infektionskrankheiten zu finden. Und in der That macht Pasteur im Jahre 1880 die grösste und merkwürdigste aller seiner Entdeckungen: er findet abgeschwächte Bakterien oder künstliche Vaccine. Diese Entdeckung bildete den Grund alles weiteren Fortschrittes in der Bakteriologie. Warum hat Pasteur diesen Weg der Prophylaxe der Krankheiten eingeschlagen und sich nicht das Ziel gesteckt, dieselben zu heilen? Vielleicht, weil er nicht Arzt war. Belehrend ist bei dieser Gelegenheit der Vergleich mit Robert Koch, dem zweitgrössten Stern am Himmel der Bakteriologie, welcher, nachdem er die Tuberkelbacillen entdeckt hatte, die zehn folgenden Jahre seines Lebens benutzt hat, um alle möglichen pharmakologischen Mittel, sowohl in künstlichen Kulturen, als auch im Thierkörper, auf ihre Wirkung auf diese Bacillen zu prüfen. Das Tuberkulin aber hat er erst entdeckt, als er sich entschloss, Pasteur zu folgen. Als Nicht-Arzt war Pasteur weder in die Nothwendigkeit, noch in die Möglichkeit versetzt, zu heilen. Mit um so grösserer Leichtigkeit konnte er daher dem Einfluss der grossen Entdeckung Jenner's nachgehen.

Pasteur hat viel über die Schutzimpfungen gegen Pocken nachgedacht und war auch mit den Arbeiten der Nachahmer Jenner's (Osias Turenne, Willems u. A.) bekannt. Pasteur erkannte, dass das Verhalten der Kuhpocken zu den menschlichen nicht allein dastehe, und dass für jede nicht recidivirende Krankheit ein Vaccin gefunden oder geschaffen werden könne. Es gelang Pasteur in der That, Vaccinen darzustellen, d. h. künstliche Rassen von in ihrer Giftigkeit abgeschwächten Bakterien für eine ganze Anzahl von Krankheiten, von der Hühnercholera und dem Milzbrand angefangen.

Natürlich hat der Zufall Pasteur bei diesen Entdeckungen geholfen. Aber der glückliche Zufall, wie Pasteur zu sagen pflegte, begegnet nur denjenigen, die ihn mit aller Kraft suchen. Wären nicht alle Gedanken Pasteur's auf die Herstellung der Vaccine gerichtet gewesen, so hätte er nicht einen zufälligen Befund der abgeschwächten

Hühnercholerakulturen in eine Doktrin von den Schutzimpfungen umwandeln können. Folgende Zusammenstellung ist in dieser Beziehung interessant. Vor Pasteur besass schon Buchner die abgeschwächten Bakterien in ihren Kulturen. Allein in Buchner's Händen blieb diese Entdeckung fruchtlos. Pasteur aber hat dieselbe zum fruchtbarsten Princip der künstlichen Vaccine erhoben, welches eine ganze Methode der Schutzimpfungen und der Immunisirung entstehen liess. Uebrigens waren in Pasteur's Gedanken die Abschwächung der Bakteriengiftigkeit und die Entstehung der Vaccine eng mit den Gesetzen der Gährung verbunden, und folgten logisch aus den letzteren. — Die Gährung war nach Pasteur Leben ohne Luft. Der Sauerstoff beschränkt, wie er zeigte, die fermentative Produktionsfähigkeit der Mikroben. Derselbe erscheint auch als Faktor, welcher die Giftigkeit der Bakterien, d. h. ihre Fähigkeit, Gährungen im lebenden Organismus hervorzurufen, abschwächt. Pasteur's Vaccine haben eine praktische Anwendung zum Schutz der Thiere gegen die Epizootien bei Hühnercholera, des Milzbrandes, und des Schweinerothlaufs gefunden. Als besonders nützlich haben sie sich gegen die beiden letzteren erwiesen. —

Schliesslich wandte Pasteur seine Methode auf den Menschen an, und am 6. Juli 1885 wurde in seinem Laboratorium die erste Impfung an einem Elsässer, Joseph Meister, welcher von einem tollen Hund gebissen war, gemacht. Pasteur machte die Hundswuth zum Gegenstand seiner Untersuchung, theils weil mit dieser Krankheit, welche sich allen Thieren einimpfen lässt, leicht zu experimentiren ist, theils auch, um den tödtlichen Ausgang der Krankheit, welchen dieselbe fast immer beim Menschen nimmt, zu bekämpfen. Die experimentelle Hundswuth wurde in Pasteur's Laboratorium sehr gründlich studirt. Der Mikrobe der Hundswuth wurde zwar nicht gefunden und es wurden folglich keine künstlichen Kulturen desselben erhalten; aber Pasteur fing an, denselben im Nervensystem der lebenden Kaninchen zu kultiviren. Pasteur hat diese Kulturen im Organismus der schon so oft geprüften abschwächenden Wirkung des Sauerstoffs unterworfen, indem er das Rückenmark aus den Leichen der an Hundswuth gestorbenen Kaninchen entnahm und dasselbe in Gefässe mit trockener Luft brachte. Es zeigte sich in der That, dass das Rückenmark unter dem Einfluss der trockenen Luft seine Giftigkeit allmählich verliert und sich in ein Vaccin verwandelt. Dieses Vaccin in einer gewissen Stufenfolge, von ganz unschädlichen Dosen angefangen, unter die Haut

der Hunde injicirt, macht die letzteren für die Hundswuth unempfänglich. Diese Ergebnisse wurden von Pasteur auf den Schutz der Menschen gegen Hundswuth übertragen. Die Prophylaxis der Hundswuth hat Pasteur neuen Ruhm und unvergleichliche Populärität in der ganzen Welt geschaffen; sie verschaffte ihm ebenfalls — mittels privater Aufbringungen — ein schönes Institut, welches seinen Namen führt; und sie verdient dies alles, da die Sterblichkeit unter den gebissenen Personen durch Pasteur's Impfungen auf $^1/_2$ und sogar $^1/_4$ pCt. herabgedrückt wird.

Diese Entdeckung war aber die letzte im Leben Pasteur's, und die Bekämpfung der Hundswuth hat ihm sehr viel gekostet. Hier hat es sich vielleicht zum ersten und einzigen Male bei ihm gezeigt, wie schwierig es für einen Nicht-Arzt ist, sich mit medicinischen Fragen zu befassen. Nach der geraden Einfachheit seiner Versuche musste Pasteur zu den komplicirten Bedingungen der Klinik übergehen, mit ihren verschiedenen Zufälligkeiten, unbegreiflichem Misslingen, widersprechenden Forderungen und, was die Hauptsache ist, mit der beständigen Sorge für das Menschenleben. Hierzu kamen die leidenschaftlichen Angriffe der beredten Kliniciston in der medicinischen Akademie hinzu, und Pasteur scheiterte; am Ende des Jahres 1886 verreiste er, schon krank, nach Bordighera. Zwar wurde Pasteur's Methode von den berühmtesten medicinischen Autoritäten Frankreichs und Englands unterstützt (wie Charcot, Vulpian, Brouardel, Villemin — in Frankreich; Lister, Paget, Huxley und And. — in England); zwar konnte diese Methode alle Fragen der Klinik beantworten und brachte schliesslich alle ihre Gegner zum Schweigen, allein Pasteur hatte zu schwere Erschütterungen erlebt. Ein Schlaganfall folgte dem andern und Pasteur musste auf die Beschäftigung seines ganzen Lebens, auf die Laboratoriumsthätigkeit, verzichten. „Ich kann nicht mehr arbeiten“ — war seine beständige Klage während der letzten sieben Jahre seines Lebens. —

Wenn wir jetzt einen flüchtigen Ueberblick auf alle Entdeckungen Pasteur's werfen, so finden wir, dass ihr logischer Zusammenhang mit einander nicht minder auffallend ist, als ihre grosse Anzahl und die Grösse jeder einzelnen. Von der molekularen Dissymmetrie angefangen, bis zur Heilung der Hundswuth lassen sich alle Entdeckungen Pasteur's der Reihe nach von einander ableiten.

Durch unsere Skizze wird somit diejenige Charakteristik Pasteur's gerechtfertigt, die wir im Anfang vorgeschlagen haben. Stellen wir

uns einen Denker vor, der der grössten Verallgemeinerungen fähig ist, aber in denselben nur Mittel zum Auffinden neuer Wahrheiten und zur experimentellen Schöpfung erblickt. Stellen wir uns einen Künstler vor, welcher die reichste Schöpfungsphantasie besitzt, aber seine Schöpfungen in der Sphäre der Wissenschaft und des Experiments verkörpert. Stellen wir uns einen Patrioten vor, dessen ganzes Thun und Trachten nur darauf gerichtet ist, den Glanz und den Ruhm Frankreichs zu vermehren. Stellen wir uns einen Gelehrten vor, welcher alle Eigenschaften — des Denkers, Künstlers und Patrioten — in sich vereinigt: dieser Gelehrte ist Pasteur.

Im Privatleben war Pasteur ein einfacher und guter Mensch. Ungeachtet seiner grossen Berühmtheit war er stets auffallend bescheiden. Er war ein grosser Gelehrter und ein grosser Mensch und wird in der Wissenschaft als eine ihrer glänzendsten Gestalten fortleben.

Anhang II.

Ueber eine neue Richtung in der Pathologie[1]).

Geringe Erkenntniss von den pathologischen Erscheinungen des Zellebens. Das Ungenügende im Studium der allgemeinen Pathologie, welche nur an höheren Organismen geübt wird. Das Gesetz der Solidarität, welches alle Zellen der letzteren vereinigt. Die Nothwendigkeit des Studiums der Pathologie der einzelligen Wesen. Bedeutung der Bakterien für diesen Zweck. Das Grundgesetz der Pathologie — das Streben zur Erhaltung des Lebens. Krankheiten der Bakterien. Degenerationen derselben. Allgemeiner Begriff von der Zusammensetzung der Zelle aus Kern und Protoplasma und die Funktion dieser Elemente. Löslichkeit des Bakterienchromatins. Wasser und Chlornatrium. Das Schleimigwerden. Das Labferment. Bakteriolysine. Bedeutung derselben für die Bakterien. Stimuline. Exempel des Coffeins. Schluss.

Das Leben ist ein Kampf gegen den Tod. Die Natur, welche die lebenden Wesen umgiebt, strebt unablässig danach, dieselben ihren alles gleichmachenden Gesetzen unterzuordnen und sie zu zwingen, sich an den allgemeinen Erscheinungen des Lebens zu betheiligen. Indem die lebenden Wesen ihre Selbständigkeit vertheidigen, werden sie oft Störungen in ihren physiologischen Funktionen unterworfen, welche Störungen als Krankheiten bezeichnet werden. Krank sein kann also nur das, was lebt. Im Organismus sind aber nur die Zellen mit Leben begabt. Daher stecken die Ursachen aller Krankheiten jedes Organismus in der Störung der Funktionen der den Organismus bildenden Zellen. Die ganze Pathologie wird somit auf die Pathologie der Zelle zurückgeführt.

---

1) Vortrag, gehalten in der feierlichen Sitzung aller medicinischen Gesellschaften Odessas auf Veranlassung des 100jährigen Jubiläums der M. K. Akademie am 18. December 1898.

Obgleich diese Wahrheit schon vor vierzig Jahren zum Eigenthum der Wissenschaft geworden ist, sind noch jetzt die Krankheiten der Zelle das am wenigsten bekannte Gebiet der Pathologie. Uebrigens kennt auch die Physiologie, die Wissenschaft von den Funktionen des normalen Lebens, nur die physikalischen und chemischen Erscheinungen, die in den Organismen stattfinden und bleibt ohnmächtig gegenüber den wirklichen Lebensäusserungen, welche sich in den Zellen abspielen. Die normalen Lebenserscheinungen in den Zellen, ebenso wie die pathologischen, sind wie früher von einem dichten, geheimnissvollen Schleier umgeben.

Und das ist ganz natürlich, da sowohl die Physiologie als auch die Pathologie der Zellen, um das Geheimniss des Lebens zu entdecken, nicht, wie bisher, an den die höheren Organismen zusammensetzenden Zellen studirt werden dürfen. Alle Zellen der höheren Organismen sind mit einander eng durch die Gesetze der Allgemeinheit verbunden: Einer für Alle und Alle für Einen. An dem Leben jeder einzelnen Zelle eines höheren Organismus reflectirt sich alles, was in den anderen Zellen dieses Organismus vorkommt; die Zellen der höheren Thiere sind eines selbstständigen Lebens unfähig. Das Leben einer jeden von ihnen ist nur in der Abhängigkeit vom Leben aller übrigen möglich, und die Gesetze dieser Abhängigkeit sind der Wissenschaft noch bei weitem nicht bekannt (welcher Zusammenhang existirt z. B. zwischen dem Myxödem und der Schilddrüse, zwischen Zuckerharnruhr und Pankreas?). Jedenfalls ist die gegenwärtige Physiologie und Pathologie nur im Stande, anstatt der Erscheinungen des Zellenlebens, nur die der gegenseitigen Abhängigkeit der Zellen zu entdecken.

Die Gesetze des Lebens und der Krankheiten der Zellen müssen an unabhängigen, selbstständigen Zellen, wie es die einfachsten einzelligen Organismen sind, studirt werden. Unter den letzteren lassen sich einstweilen nur die Bakterien experimentell untersuchen. Das Leben der Bakerien kennen und leiten wir am besten infolge der ausgezeichnet ausgearbeiteten, einfachen und genauen bakteriologischen Methoden. Wir können nach Wunsch dieselben nöthigen, in einem anorganisirten Medium, als auch in einem lebenden höheren Organismus zu leben. Daher muss die Pathologie der Zellen eben an den Bakterien studirt werden, Zellen, welche selbständig leben und unter verschiedenen Versuchsbedingungen leben können. Die Krankheiten der Bakterien erscheinen daher als schätzbarstes Material für die Wissenschaft von den Krankheiten.

Kann man aber nach den Krankheiten der Bakterien sich ein Urtheil über die Störungen im Leben der ihnen so unähnlichen Zellen der höheren Thiere und des Menschen bilden?

Wir wissen, dass die Grundgesetze des Lebens für alle lebenden Wesen die gleichen sind; es müssen also auch die Haupttypen der krankhaften Störungen in den Lebenserscheinungen die gleichen sein.

Und in der That, welches Gesetz der Pathologie ist das allgemeinste? Natürlich dasselbe, was auch in der Physiologie vorherrscht und als das Gesetz des Selbstschutzes bezeichnet werden kann. Die lebenden Wesen verhalten sich niemals den sie umgebenden Einflüssen gegenüber passiv, sondern reagiren immer auf dieselben, und diese Reaktion hat immer die Erhaltung des Lebens zum Zweck.

Dasselbe Gesetz ist auch vollkommen auf die Bakterien anwendbar. Ebenso wie das Leben des Menschen im kranken und gesunden Zustande eine ganze Reihe von eigenthümlichen Vorrichtungen zum Schutz des Organismus gegen verschiedene schädliche Einflüsse zeigt, so sind auch die Zellen der Bakterien ausgezeichnet für den Zweck des Selbstschutzes eingerichtet. Der Unterschied ist nur der, dass in der Bakterienwelt die Mittel des Selbstschutzes viel weniger komplicirt und daher dem Studium leichter zugänglich sind.

Alle Schutzvorichtungen der Bakterien beschreiben hiesse die ganze Bakteriologie darlegen.

Ich werde mich nur auf eine Reihe von Thatsachen beschränken, werde aber gerade solche wählen, deren Kenntniss uns gleich erlauben wird, zu den Hauptresultaten der bakteriologischen Pathologie überzugehen.

Die Krankheiten der Bakterien lassen sich auf dieselben Grundtypen zurückführen, wie die Störungen im Leben der menschlichen Zellen: Infektionskrankheiten, Selbstvergiftungen, Bildung von Missformen und Geschwülsten, Degeneration. Bleiben wir bei den letzteren stehen. Um aber die wichtigste Art der Degeneration der Bakterienzellen zu verstehen, ist es nöthig, vorläufig eine flüchtige Skizze des Zellenbaues zu geben, wie der letztere gegenwärtig der Physiologie und Bakteriologie sich darstellt. Alle Zellen bestehen aus zwei Grundelementen: Kern und Protoplasma. Die physiologische Beziehung zwischen ihnen ist ungefähr dieselbe, wie zwischen der gesetzgebenden und vollziehenden Gewalt. Alle Lebensfunktionen, Athmung, Assimilation und Zerfall, Bewegung, Wärmebildung, werden durch das Protoplasma bewirkt, während die Kernelemente als Er-

zeuger, Agenten dieser Funktionen dienen. So z. B. erfolgt die Athmung in dem Protoplasma, aber das Ferment, welches dieselbe hervorruft, stammt vom Kern. Im Kern befinden sich, mit einem Worte, diejenigen wirksamen Principien, Fermente, welche, indem sie sich im Protoplasma auflösen, die Erfüllung verschiedener Lebensfunktionen durch dasselbe bedingen. Bei der Mehrzahl der Zellen ist der Kern scharf von dem Protoplasma gesondert, mit einer Membran versehen und, indem er eine Centralstellung einnimmt, vor allen äusseren Einflüssen geschützt. Der Kern oder das Chromatin der Bakterien ist weniger von der Aussenwelt isolirt. Dazu fehlt den Bakterien die feste Membran, die viele andere Zellen besitzen. Daher wird das Bakterienchromatin verhältnissmässig leicht verschiedenen äusseren Einflüssen unterworfen, und viele Krankheiten der Bakterien sind mit der Veränderung ihres Chromatins eng verbunden.

Reines destillirtes Wasser ist ein starkes Gift für Bakterien, ebenso wie für alle lebenden Wesen. Aber an den Bakterien ist es leicht zu zeigen, wodurch diese Giftigkeit bedingt wird: das destillirte Wasser löst nämlich die Kernsubstanz, das Chromatin auf, extrahirt dasselbe aus den Bakterien und entzieht dadurch den letzteren das für sie nothwendige Lebenselement. Im Zusammenhang damit erklärt sich die Bedeutung des Kochsalzes, des Chlornatriums, welches für alle lebenden Wesen so nothwendig ist, aber die Zusammensetzung der lebenden Zellen nicht bildet. Das Chlornatrium dient nämlich als Gegengift für Wasser, da es, indem es sich in Wasser löst, das letztere verhindert, in die Zellen einzudringen, welche für dasselbe undurchdringlich sind.

Ausser dem destillirten Wasser sind auch viele andere Substanzen, Alkalien, verschiedene Salze u. s. w. fähig, das Chromatin oder den Kern aufzulösen. Die Zellen der höheren Thiere werden vor diesen schädlichen Substanzen durch das Blut geschützt, d. h. durch dasjenige innerliche Medium, in welchem sie leben. Die Zellen der selbständig lebenden Bakterien schützen ihr Chromatin durch das Schleimigwerden. Indem die Bakterien die äusseren Schichten ihres Protoplasmas der Verschleimung unterwerfen und sich mit mehr oder weniger dicker Schleimmembran sackartig umgeben, wehren sie den schädlichen Einfluss der Substanzen, welche ihr Chromatin auflösen könnten, ab. Die Bakterien schaffen für sich sozusagen ein innerliches Medium.

Gegen andere Substanzen eiweissartiger Natur, die ebenfalls fähig

sind, das Chromatin aufzulösen, bedienen sich die Bakterien anderer Mittel, sie scheiden nämlich ein besonderes Ferment (das Labferment) ab, welches diese Substanzen koagulirt, d. h. dieselben in Wasser unlöslich und folglich unfähig macht, zu schaden.

Schliesslich existiren Substanzen, die das Chromatin auflösen, und gegen welche die Bakterien fast machtlos sind. Das sind die sogenannten Bakteriolysine, Fermente, welche die Bakterien zerstören. Diese Substanzen wirken schon in winzigen Quantitäten und mit auffallender Kraft. In kürzester Zeit vernichten sie grosse Mengen der Bakterien, indem sie von den letzteren fast keine sichtbaren Spuren übriglassen. Die Bakteriolysine dienen im Thierorganismus zur Vernichtung der in denselben eingedrungenen krankheitserregenden Bakterien. Die praktische Bedeutung der Bakteriolysine für die Medicin ist evident; dank diesen Fermenten besitzen wir nämlich die Möglichkeit, verschiedene Bakterienkrankheiten zu heilen.

Hier aber interessirt uns die allgemein biologische Bedeutung dieser Fermente. Warum können die Bakterien denselben keinen Widerstand leisten, sich vor denselben schützen? Weil die Bakteriolysine Derivate der Bakterien selbst sind. Ein Ferment, welches die gegebene Art der Bakterien vernichtet, kann nur aus derselben Art erhalten werden. Auf diese Weise produciren die Bakterien selbst Substanzen, welche dieselben vernichten. Welchen Sinn kann diese Thatsache haben? Worin besteht die Bedeutung der Bakteriolysine im Bakterienleben? Wozu werden sie von Bakterien producirt? Erinnern wir uns an das, was wir über die gegenseitigen Beziehungen des Kerns und Protoplasmas gesagt haben. Die Elemente des Kerns betheiligen sich nur dann an dem Leben der Zelle, wenn sie sich in dem Protoplasma derselben auflösen. Durch welche Mittel werden sie in Lösung übergeführt? Durch die Bakteriolysine, durch Kernauflösende Substanzen. Somit haben die Bakteriolysine im Leben der Bakterien eine ganz bestimmte Bedeutung als Lösungsmittel für Kerne, d. h. als Funktionserreger — Stimuline. Die künstlich von uns erhöhte Thätigkeit derselben führt aber zur vollständigen Zerstörung der Bakterien.

Es giebt eine sehr interessante Substanz, deren Geschichte alles Gesagte sehr gut erläutert. Das ist das Coffein. Das Coffein in grossen Mengen löst die Bakterienkerne auf. In geringen Mengen erregt es ihr Wachsthum, indem er das Erscheinen von Riesenzellen unter denselben hervorruft. Das Coffein ist dadurch interessant, dass

es nicht nur auf Bakterien, sondern auch auf die Kerne der menschlichen Zellen wirkt. Es erscheint als angenehmster Erreger der menschlichen Geistesthätigkeit und wird in allen Ländern der Welt und von allen Völkern in Form von Thee, Kaffee, Kakao, Guarana, Mathé u. s. w. gebraucht.

Ausser diesem allgemeinen Erreger existiren natürlich auch besondere Erreger für jede Art der menschlichen Zellen, und die Wissenschaft wird zweifellos dieselben finden, indem sie den hier bezeichneten Weg weiter verfolgt.

Jedenfalls ist das Geheimniss des Lebens in jeder lebenden Zelle verborgen, aber in der Bakterienzelle ist es der Untersuchung am leichtesten zugänglich, und deshalb verspricht die neue bakteriologische Richtung in der Pathologie sich in hohem Grade fruchtbar zu erweisen. Das Studium der Bakterienkrankheiten wird uns zu besserem Verständniss der menschlichen Krankheiten führen, und die bakteriologische Methode, welche die Lehre von den Infektionskrankheiten schon umgestaltet hat, welche tiefgehende Spuren in der Medicin und in der Chirurgie zurückgelassen hat, und welche die Therapie mit neuen mächtigen Mitteln der Heilung bereichert, wird sich auch an dem Aufbau der Grundlagen der Pathologie selbst betheiligen.

Anhang III.

Heteromorphismus der Bakterien unter dem Einfluss von Lithiumsalzen[1]).

Zwei Abtheilungen der Bakteriologie: Mikrobiologie und bakteriologische Pathologie. Bedeutung der ersteren für die Biologie. Die Frage nach der Beziehung zwischen der Zusammensetzung und dem Bau der Organismen. Untersuchungen von Sachs, Beyerink. Herbst's Arbeit mit Lithiumsalzen. Untersuchungen des Verfassers. Involutionsformen und Heteromorphismus der Bakterien. Der Unterschied des letzteren von den ersteren. Die Ursache des Heteromorphismus. Bedeutung der heteromorphen Bakterien. Schlüsse über die Lage der Bakterien in dem System der Organismen. Brefeldt's Untersuchungen und Aehnlichkeit der Bakterien mit den Oidien der Pilze.

Die zahlreichen Fragen, welche die bakteriologische Untersuchung umfasst, lassen sich bequem in zwei grosse Abtheilungen theilen. Zu der ersten Abtheilung oder Mikrobiologie gehört das Studium der Mikroben selbst, ihrer Lage und Bedeutung in der Natur, der Lebensäusserungen, Processe und Produkte derselben.

Zu der zweiten Abtheilung, der bakteriologischen Pathologie, gehört das Studium der Aetiologie, der Pathogenese und der Unempfänglichkeit für die Infektionskrankheiten. Diese beiden Abtheilungen der Wissenschaft datiren ihren Anfang von den glänzenden Entdeckungen Pasteur's und fahren natürlich fort, sich im engsten Zusammenhang mit einander zu befinden. Allein seit den Arbeiten von Pasteur, Nägeli und ihren Schülern über die Gährung blieb die Mikrobiologie in ihrer Entwickelung bedeutend zurück im Vergleich zu der bakteriologischen Pathologie, welche sich einer besonderen Aufmerksamkeit erfreute. Das ist auch begreiflich, da die

1) „Wratsch", 1894, No. 20.

Bakteriologie noch keine selbständige Stellung, gleich der Zoologie, Physiologie und Biochemie, erworben hat, und einstweilen im Dienst der Medicin steht, deren praktische Aufgaben sie löst. Daher befinden sich viele Grundfragen der Biologie der Mikroben bis jetzt fast noch auf demselben Standpunkt, wie zur Zeit Pasteur's, Naegeli's und Cohn's. Und doch beansprucht diese Abtheilung der Bakteriologie das grösste Interesse nicht nur deshalb, weil die Ausarbeitung derselben eine feste Grundlage für die Lehre von den Infektionskrankheiten geben kann, sondern sie ist auch für die allgemeine Biologie von Wichtigkeit, da das Leben nirgends in einer so einfachen und dem Versuch leicht zugänglichen Gestalt, wie in der Bakterienwelt, erscheint. Meine heutige Mittheilung hat unter Anderem den Zweck, die Aufmerksamkeit auf diese Bedeutung der Bakteriologie für die Biologie zu lenken. Eine der wichtigsten Fragen der Biologie berührt die Abhängigkeit des Baus der Organismen von der Zusammensetzung derselben.

Claude Bernard hat diese Abhängigkeit vollständig verneint, indem er glaubte, dass die Morphologie, wie er sagte, von ihren vorbestimmten Gesetzen, ausserhalb der physiologischen Einflüsse, geleitet wird. Der erste Autor, welcher dieser Frage eine ernstliche Beachtung schenkte, war Sachs. Für ihn besteht die Ursache der Bildung der Pflanzenorgane und speciell z. B. des Wachsthums der Wurzel und des Stengels, in der Wirkung besonderer specifischer wurzel- und stengelbildenden Substanzen. Allein zur experimentellen Kontrole seiner Vermuthung benutzte Sachs nicht chemische Einwirkungen, sondern mechanische Einflüsse, welche ihn zu den Erscheinungen des Geotropismus u. s. w. führten und ihn nöthigten, sich von der ursprünglich gestellten Frage etwas zu entfernen. — Und doch giebt es in dem Pflanzenreich ein Beispiel, welches die Abhängigkeit der Form von der Substanz anschaulich macht. Das ist nämlich die Bildung der Gallusäpfel oder Cecidien, welche, wie die neuesten Untersuchungen Beyerinck's (s. bei Kerner und Billroth) gezeigt haben, gänzlich von der Lebensthätigkeit des innerhalb der Galle sich befindenden Thieres abhängig sind. Uebrigens bleibt einstweilen noch unaufgeklärt, durch welche thierischen Abscheidungen diese pflanzlichen Neubildungen hervorgerufen werden. Die weitere Bearbeitung der Frage nach dem Einfluss der Zusammensetzung auf die Form gehört hauptsächlich in das Gebiet der Zoologie. Ich werde mich auf die Erwähnung der Arbeiten von Schmanke-

witsch, Chabrie und Pouchet beschränken, um schneller zu den ausserordentlich wichtigen Untersuchungen Herbst's übergehen zu können. Diese Untersuchungen haben durch ihre auffallenden Ergebnisse ein allgemeines lebendiges Interesse erregt (s. z. B. Driesch). Herbst studirte den Einfluss des Hinzusetzens von geringen Mengen verschiedener neutralen Salze der Alkalimetalle, des Natriums, Kaliums, Lithiums zum Meerwasser auf die Entwickelung der Larven (Raupen) der Meerigel. Die beiden letzteren Metalle, besonders das Lithium, riefen die Bildung neuer, bis dahin unbekannten Formen hervor aus den Eiern der Meerigel (Sphaerechynus granularis, Echinus microtuberculosus). — Statt des Pluteus, der so typischen Normallarve der Meerigel, bildeten sich verschiedene Missgestaltungen, deren charakteristische Haupteigenschaften in Folgendem bestanden: die gewöhnliche Gastrula wurde in den Lithiumlösungen durch Exogastrula ersetzt, während das Entoderm nicht in den primären Sack hineingezogen, sondern im Gegentheil nach aussen hervorgestülpt wurde. Zweitens — und das eben betrachtet Herbst als die Haupteigenthümlichkeit der Lithiumwirkung — wuchsen die Zellen des Entoderms im Vergleich zu Ektoderm ausserordentlich aus. Als Resultat wurde eine Larve in Gestalt eines grossen Sackes aus vorgestülptem primärem Darm mit hinzugegebenem kleinem Sack, welcher den ganzen übrigen Körper darstellte, erhalten. Was nun die Erklärung der Entstehung dieser merkwürdigen Missgestaltungen anbelangt, so stützt sich Herbst auf die bekannten pharmakologischen Untersuchungen Hofmeister's, Heidenhain's und Hirschwald's über die ähnliche Wirkung verschiedener neutralen Salze. Dieselbe wird bekanntlich auf den Unterschied der Molekularaequivalente und auf den verschiedendn osmotischen Druck (De Vries) zurückgeführt. Herbst bemüht sich auch, seine Ergebnisse rein mechanisch zu erklären. Seiner Meinung nach beeinflussen die neutralen Salze die Entwickelung der Igellarven, insoweit sie Verwandtschaft zu Wasser besitzen. Herbst macht wiederholt auf den Umstand aufmerksam, dass die Wirkung des Lithiums nicht vollkommen diesem Gesetz der umgekehrten Proportionalität der Molekulargewichte entspricht. Diese Sonderstellung des Lithiums erklärt er in seiner ersten Arbeit durch die Vermuthung, dass Lithiumsalze, im Unterschied zu den Salzen anderer Alkalimetalle, in die Larvenzellen nicht aufgenommen werden. In der zweiten Arbeit ist er dagegen genöthigt, das Gegentheil anzunehmen, nämlich dass das Lithium in den Zellen angehäuft wird.

Daraus ist ersichtlich, wie unsicher Herbst's theoretische Schlüsse sind. Das ist auch nicht zu verwundern, da wir keine positiven Kenntnisse über die Ernährung der Igellarven besitzen. Jedenfalls geben, wie wir bald sehen werden, die in der Bakterienwelt beobachteten Thatsachen keine Veranlassung, osmotische Aequivalente in dieser Frage in Erwägung zu ziehen.

Beim Studium der Rolle der anorganischen Salze im Stoffwechsel musste ich auch Lithiumsalze der Untersuchung unterwerfen.

Dabei fand ich eine ganze Reihe höchst interessanter morphologischer Veränderungen der Bakterien, die ich hier zu beschreiben beabsichtige. —

Den Bakteriologen ist bekannt, dass die Lithiumsalze eine stark desinficirende Wirkung besitzen. So notirt Behring, dass das Chlorlithium achtmal stärker als Chlorbarium und Chlorcalcium und 40 mal stärker als das Chlorkalium und Chlornatrium desinficirt. Vor mir wurde der Einfluss der Lithiumsalze auf die Bakterienformen nicht studirt. Ich fand, dass das Hinzusetzen von gewissen Mengen Lithiumsalz zum Nährmedium, in welchem Bakterien leben, in den letzteren eine ganze Reihe der verschiedenartigsten Formen hervorruft, die ich mit der allgemeinen Bezeichnung des Heteromorphismus umfasse. Der ganze Reichthum dieser verschienenen Formen kann auf drei Haupttypen zurückgeführt werden. Ich werde mit dem Heteromorphismus des Cholerakommas anfangen. Beim Hinzusetzen von 0.5—1 pCt. LiCl zu den Bouillonculturen oder 1—2 pCt. desselben Salzes zu den Agarkulturen, werden nach 24 Stunden hauptsächlich riesenhafte Spirillen beobachtet. Diese Spirillen unterscheiden sich durch ihre ausserordentliche Grösse, sowohl in der Länge als auch in der Breite, durch ausserordentlich häufige Spiralkrümmungen und durch eine ungleichmässige Dicke. Ausser grossen Spiralen finden sich auch in den Präparaten andere Formen, nämlich kugelartige und fadenförmige, welche bei Verstärkung des Lithiumgehaltes in den Lösungen dominirend werden. Kugelartige oder amoebenartige Formen werden auf Gelatine mit einem Gehalt von 1 pCt. Lithium oder im Agar mit 2 pCt. Lithium erhalten. Sie bestehen aus Anhäufungen einer Substanz, welche durch basische Anilinfarben gefärbt wird. Diese Substanz ist oft innerhalb der Kugeln gleichmässig vertheilt, so dass man in denselben manchmal keinerlei Struktur erkennen kann. Aber bei aufmerksamerer Betrachtung vieler Kulturen, welche die Cholerabakterie darstellen, zeigt sich die Ungleichheit des Inhalts der Kugeln. Einige Kugeln sind

blass und werden durch basische Anilinfarben nicht tingirt; andere bestehen aus färbbaren und unfärbbaren Theilen, wobei die Vertheilung derselben sehr verschiedenartig ist. Manchmal ist der Inhalt der Kugeln kleinkörnig und die Körnchen besitzen oft einen krystallinischen Glanz. Manchmal beobachtet man in den Kugeln eine Streifen- und Rillenanordnung, wobei die Kugeln aus Anhäufungen dünnster Fäden gebildet scheinen, und schliesslich kommen manchmal Kugeln vor, die aus dickeren Stäbchen oder Spiralen bestehen. —

Zwischen den Kugeln und den früher beschriebenen grossen Spirillen bestehen die verschiedenartigsten Uebergangsformen. Die Kugeln können scheinbar sich aus Spirillen bilden, sowohl durch Aufquellung eines der Theile der letzteren, als auch infolge der Annäherung und des Zusammenfliessens der äusserst engen Krümmungen. Dagegen kommen auch Präparate vor, in welchen die dünnen Spirillen als aus verschiedenen Theilen einer grossen Kugel wachsend erscheinen.

Es bleibt mir noch übrig die dritte Lithiumform, die dünnsten Fäden oder Mikromiten zu betrachten. Die Mikromiten, ausserordentlich dünne Fäden, Spirillen oder Stäbchen, unter dem Mikroskop kaum sichtbar, begleiten gewöhnlich in geringer Menge die beiden vorangehenden Formen. Dabei liegen sie entweder frei in dem Praeparat zerstreut oder bilden die Fortsetzung grosser Spiralen oder Kugeln. Ich erwähnte schon, dass die letzteren manchmal aus Fäden gebildet scheinen. So zerspalten sich manchmal auch die riesenhaften Spirillen in Mikromiten. Aber die Mikromiten können auch die vorherrschende Form bilden. In solchen Fällen bilden sie gewöhnlich ein filzartiges Geflecht.

Sowohl die Mikromiten als auch die Kugeln werden bei einer Wirkung des Lithiums auf Cholerabakterienkulturen erhalten, welche energischer ist als diejenige, welche die riesenhaften Formen hervorbringt. Die Kugeln bilden sich gewöhnlich im Anfang der Entwicklung der Kultur, die Mikromiten später. Es entstehen also, unter dem Einfluss von Lithiumsalzen, in den Cholerakulturen eigenthümliche Formen, welche auf drei Haupttypen zurückgeführt werden können: Riesen, Kugeln und Mikromiten.

Bevor wir weiter gehen, müssen wir uns in den enthaltenen Resultaten etwas näher orientiren. Für Alle, die mit der Bakteriologie vertraut sind, ist klar, dass der Heteromorphismus, welcher durch das Lithium hervorgebracht wird, in das Gebiet derjenigen Formen gehört, die seit N ä g e l i als Involutionsformen bezeichnet werden

(so z. B. Hüppe). Mit diesen Involutionsformen wollen wir uns etwas näher bekannt machen. Alle Autoren, die dieselben studirt haben, stimmen darin überein, dass die Bezeichnung als Involutionsformen für diese Bildungen ungeeignet ist. Die Bedeutung der letzteren schätzen die Gelehrten verschieden. Die Mehrzahl mit Nägeli, de Bary und Hüppe hält die Involutionsformen für zerfallene degenerirte Bakterien (s. z. B. bei van Ermengem und W. W. Podwyssotzky). Eine seltene Ausnahme bilden diejenigen Forscher, welche in den Involutionsformen eine prospektive Bedeutung erkennen, in denselben eine Andeutung für die Zugehörigkeit der Bakterien zu anderen hochorganischen Wesen erblicken. So zählt Férran, der Formen beobachtete, die den von mir soeben beschriebenen ähnlich sind, den Choleravibrio zu den Pilzen unter dem Namen Peronospora Barcelonae. Schrön, der scheinbar mit denselben Bildungen zu thun hatte, beschrieb für die Bakterien eine in der Biologie ganz neue Art der Vermehrung, nämlich mittelst Utriculis oder wurstähnlichen Säckchen, die mit Stäbchen oder Keimen derselben gefüllt sind. Dowdeswell beschrieb Monaden bei der Cholera, und lässt die Choleravibrionen aus Sporozoen entstehen. Endlich bedienen sich einige Autoren der Involutionsformen als Beweis für den Polymorphismus oder Pleomorphismus der Bakterien. (Buchner, Guignard and Charrin, Wasserzug, Metschnikoff, Fischel). Zweifellos ist, dass unter dem Namen der Involutionsformen die ihrem Charakter nach verschiedenartigsten Bildungen zusammengefasst werden: normale Bakterien der Polymorphisten, überreife Elemente der Retrospektivisten und nicht-bakterielle Wesen der Prospektivisten. Auch werden diese Bildungen unter sehr ungleichen Bedingungen erhalten. Wenn Férran, Schrön und Dowdeswell die Involutionsformen beschreiben, so theilt der Eine die Versuchsbedingungen nicht mit (Schrön), der Andere kann den Determinismus derselben nicht bestimmen (Dowdeswell), der Dritte dagegen bringt mehr oder weniger genaue Angaben über die Anstellung seiner Versuche. Aber alle drei stimmen in einem überein: sie beobachteten ihre Formen in frischen, sich entwickelnden und wachsenden Kulturen und notiren die Lebensfähigkeit dieser Formen. Wenn aber van Ermengem, Hüppe und alle übrigen diese Anschauungen widerlegen wollen, so bemühen sie sich vor Allem, die Versuchsbedingungen ihrer Vorgänger nicht zu wiederholen; sie suchen nicht und finden nicht in den frischen Kulturen die Férran'sche Bildungen; sie suchen im Gegentheil in den alten ab-

sterbenden Kulturen die Involutionsformen auf, die sie ohne jeden Grund für identisch mit den Formen von Férran, Schrön und Dowdeswell halten. Ihre Involutionsformen erweisen sich als lebensunfähig. Ist es aber richtig einen dergleichen Schluss über die vorhergehenden Formen zu ziehen? Andererseits ist zweifellos, dass man ohne die striktesten Beweise, die bis jetzt noch nicht geliefert sind, die genealogischen Konstruktionen von Férran, Schrön und Dowdeswell nicht zugeben kann. Jedenfalls muss man aufhören, diesen verschiedenartigsten Bildungen dieselbe Bezeichnung zu geben.

Zur Beseitigung einer solchen Verwirrung halte ich es für nützlich, eine neue Bezeichnung einzuführen. Indem der Heteromorphismus der Choleravibrionen zweifellos eine allgemeine Aehnlickeit mit den Involutionsformen darstellt, wie sie in alten Kulturen beobachtet werden, unterscheidet er sich doch durch viele wesentliche Eigenthümlichkeiten. In morphologischer Hinsicht charakterisiren sich unsere Präparate durch den Reichthum und die Mannigfaltigkeit an heteromorphen Bakterien, welche quantitativ die normalen übertreffen, durch grössere Dimensionen, bessere Färbbarkeit durch Anilinfarben und durch die Abwesenheit des für die alten Kulturen typischen, kleinkörnigen, coccusartigen Zerfalls. Ich übergehe die Mikromiten und ihre Geflechte, welche ganz neue Bildungen darstellen. In physiologischer Beziehung erscheint der Heteromorphismus mit dem Anfang des Wachsthums der Kultur, aber nicht in den alten Kulturen, wie die Involutionsformen. Noch mehr, die Bakterien können eine gewisse Unempfänglichkeit für die Wirkung des Lithiums erlangen, und ein späteres Aussäen derselben in Nährmedien mit gleichem Procentgehalt dieses Metalls führt in solchen Fällen zur Verminderung und zum Verschwinden des Heteromorphismus.

In Anbetracht sowohl der erwähnten Unterschiede meiner Formen von den Involutionsformen, als auch dessen, dass die Bezeichnung „Involutionsformen“ vom biologischen Standpunkt unbefriedigend ist, führe ich einen neuen Ausdruck — Heteromorphismus[1]) — ein. Ausserdem halte ich, wie wir später sehen werden, meine Formen nicht für degenerative. Die Bezeichnungen Polymorphismus und Pleomorphismus besitzen hauptsächlich nur eine geschichtliche Bedeutung, auf die ich nicht näher eingehen will. Der Ausdruck Hetero-

1) Das Wort Heteromorphismus wird von Loeb in der Zoologie in einem ähnlichen Sinne gebraucht.

morphismus ist auch in demjenigen Sinne bequem, dass er die Frage nach der retro- oder prospektischen Bedeutung dieser Bildungen nicht im Voraus löst.

Bevor ich zur Frage nach den Ursachen des Lithiumheteromorphismus übergehe, ist es interessant zu untersuchen, wie sich andere Bakterien gegen das Lithium verhalten. Der Bacillus des Typhus abdominalis gab dieselben Formen, wie die Cholerabakterie. Das Chlorlithium brachte in demselben zweigartige Riesen, Kugeln und Mikromiten hervor. In den Kugeln des Typhus abdominalis gelingt es sehr deutlich die Zusammensetzung derselben aus kleinen Stäbchen zu beobachten. Dieser Bau zeigt sich häufig erst nach längerer Einwirkung der Farblösung, während die weniger gefärbten Kugeln derselben Kultur ganz gleichartig erscheinen.

Viele andere Bakterien erwiesen sich als wenig empfänglich für die heteromorphisirende Wirkung des Chlorlithiums. Bei geringem Procentgehalt derselben wuchsen sie ganz normal, und bei grossem wuchsen sie garnicht. Hierher gehören die Bacillen der Diphtherie, des blauen Eiters, des Megateriums und hauptsächlich des Milzbrandes. Der letztere erwies sich überhaupt wenig empfindlich gegen das Lithium, während es mir gelang, in den übrigen Bakterien den Heteromorphismus hervorzurufen, indem ich entweder die Zeit der Einwirkung des Lithiums verlängerte (Bacillus megaterium), oder das Chlorlithium durch andere Salze dieses Metalls ersetzte, nämlich durch das essigsaure und citronensaure Salz (Bacillus der Diphtherie und des blauen Eiters). In allen diesen Bakterien beobachtete ich die Bildung von verzweigten Formen, was etwas ganz Neues darstellt. Indem ich nun zu den Ursachen des Lithiumheteromorphismus übergehe, glaube ich, dass man vor Allem die osmotische Theorie bei Seite lassen kann. Die Energie der Einwirkung verschiedener Lithiumsalze vertheilt sich nicht entsprechend dem abnehmenden Molekularäquivalent, und Salze mit organischen Säuren wirken stärker, als das Chlorlithium.

Andererseits rufen die Salze des Natriums, Kaliums und auch Rubidiums und Caesiums (übrigens sind meine Versuche mit den zwei letzteren, in Anbetracht ihrer Seltenheit, nicht zahlreich) keinen Heteromorphismus hervor; und doch züchtete ich Cholerabakterien in einer sehr concentrirten Lösung derselben. So benutzte ich eine 1 proc. Lösung von Natriumsulfat, 8 proc. von Natriumacetat, 6 proc. und 7 proc. von Chlornatrium und Chlorkalium u. s. w. Somit unter-

scheidet sich das Lithium, in Bezug auf den Heteromorphismus, sehr scharf von den übrigen Alkalimetallen, mit welchen es doch eine natürliche Gruppe bildet. Um so grösseres Interesse beansprucht die Untersuchung der Ursachen der Wirkung des Lithiums auf die Bakterien. Die allgemeine Aehnlichkeit des Lithiums mit den Alkalimetallen wird durch das Verhalten gegen die Salze einiger Säuren gestört. In der Unlöslichkeit seines essigsauren, phosphorsauren und oxalsauren Salzes ist das Lithium den Erdalkalien ähnlich. Während Soda (Na_2Co_3) in 1,8 Theilen Wasser sich auflöst, Pottasche (K_2CO_3) in 1 Theil, erfordert das Lithiumcarbonat zu seiner Auflösung 120 Theile Wasser.

Durch die Lebensthätigkeit der Bakterien werden verschiedene Lithiumsalze in kohlensaures Salz verwandelt, wie man das an den Kulturen in festen Medien beobachten kann. In den Reagenzgläschen mit Lithiumagar bilden sich, mit der Entwickelung der Bakterien, weisse Ablagerungen. Bei Bearbeitung mit verdünnten Mineralsäuren beobachtet man in diesen Reagenzgläschen eine reichliche und langsame Entwickelung von Gasblasen und eine noch langsamere Auflösung der erwähnten Ablagerungen. Das Lithiumkarbonat ist viel giftiger, als die neutralen Salze des Lithiums. Während die Choleravibrionen in einer Kulturbouillon mit einem 1proc. und 1,5proc. Gehalt des Chlorlithiums und Lithiumacetats wachsen, wachsen sie nicht bei einem Gehalt des kohlensauren oder sauren kohlensauren Lithiums von mehr als 0,4 pCt. Durch ihre Lebensthätigkeit verschlechtern also die Bakterien ausserordentlich ihr Nährmedium. Diese Verschlechterung erfolgt um so schneller, je stärker die Entwickelung der CO_2 durch die Bakterien hervorgerufen wird. Hierbei ist zu bemerken, dass Niederschläge aus kohlensauren Salzen auch in Nährmedien mit reichlichem Gehalt an Salzen der Erdalkalien (Barium, Calcium, Strontium, Magnesium) beobachtet werden. Aber das Bariumkarbonat, Calciumkarbonat und andere sind für die Bakterien ganz gleichgültig.

Hier mag gleich darauf hingewiesen werden, dass die Erdalkalimetalle scheinbar keinen scharfen Heteromorphismus hervorrufen, obgleich das Barium, ebenso wie das Lithium, giftig ist und das Calcium, Strontium und Magnesium verhältnissmässig ebenso unschädlich wie das Natrium und Kalium sind. Ich züchtete Bakterien in einer $^1/_2$proc. Lösung von $BaCl_2$, in 4 und 5proc. Lösungen von $CaCl_2$ und in 5 und 6proc. Lösungen von $SrCl_2$, $MgCl_2$ und $MgSO_4$, und

auch in Gegenwart von grossen (unlöslichen) Mengen $CaCO_3$ und $Ca_3(PO_4)_2$. Nirgends beobachtete ich den Heteromorphismus frischer Kulturen (die Involutionsformen und Konkremente der alten Kulturen verdienen eine besondere Aufmerksamkeit, aber sie haben keine direkte Beziehung zu der gegebenen Frage). In den Lithiumagarkulturen bilden sich die Niederschläge nicht nur in der Schicht des Nährmediums; in der Masse der Bakterien und in den Bakterien selbst bilden sich mineralische Ablagerungen. Sie sind schon in den jungen Kulturen der Bacillen des blauen Eiters und der Diphtherie merkbar. In den alten Kulturen aller Bakterien fallen sie scharf in die Augen. Diese intrabakteriellen Niederschläge bestehen aber nicht aus Lithiumkarbonat allein. Das Li_2CO_3, ebenso wie viele anderen Salze dieses Metalles liefert das bekannte helle karminrothe Spektrum, durch welches die geringsten Mengen von Lithium nachgewiesen werden. So wird in einer Bouillon mit 1proc. Lithiumgehalt, vor dem Aussäen der Bakterien in dieselbe, die rothe Färbung der Flamme des Bunsen-Brenners schon durch einen Tropfen erkennbar, welcher mit der gewöhnlichen bakteriologischen Schlinge aufgenommen ist. Bei reichlichem Wachsthum der Bakterien in einer solchen Bouillon verliert die letztere bis zu einem gewissen Grade ihre charakteristischen spektroskopischen Eigenschaften.

Ebenso liefern die von der Oberfläche des Agars abgenommenen Bakterien und Krystalle keine karminrothe Färbung der Flamme. Beim Glühen geben sie eine ziemlich helle Orangefarbe. Ein gleiches Orangespektrum fand ich nur für ein Lithiumsalz, während alle übrigen, von mir untersuchten Verbindungen, nämlich das Aetzlithium, chlor-, schwefelsaures, kohlensaures, saures kohlensaures, salpetersaures, essigsaures, citronensaures und oxalsaures Lithium eine Karminfärbung liefern. Eine Ausnahme macht das phosphorsaure Lithium, welches auch in anderer Beziehung interessant ist. Dasselbe nähert wiederum das Lithium den Erdalkalien, denn es ist durch seine ausserordentlich geringe Löslichkeit in Wasser ausgezeichnet. Das phosphorsaure Salz dient zur quantitativen Bestimmung des Lithiums, da es sich erst in 2139 Theilen Wasser auflöst (Fresenius).

Wenden wir uns jetzt zu der Untersuchung der Bakterienablagerungen. Unter dem Mikroskop erscheinen die kleineren von ihnen in Form gleichartiger Krystallchen von bisquitförmiger Gestalt, die oft kreuzförmig über einander liegen. Die grossen Ablagerungen haben

die Gestalt von Kugeln, die einzeln oder paarweise liegen, wobei sie einander platt drücken. Die zerquetschten Kugeln zeigen einen strahligen prismatischen Bau.

Das käufliche Lithiumphosphat erinnert einigermaassen an diese Formen. Ich will aber darauf nicht eingehen, da es mir gelang, unvergleichlich interessantere Krystalle darzustellen: ich erhielt nämlich, indem ich heisse Lösungen von Chlorlithium und Natriumphosphat mischte, kleine Krystalle, die sich als identisch mit denjenigen erwiesen, die ich früher in den Kulturen beobachtet habe. Die vorherrschende Form bildeten die Kugeln, und einige dieser Kugeln waren deutlich aus bakterienähnlichen Stäbchen zusammengesezt. Das ist der beste Beweis für die Ansicht, dass die intracellularen Krystalle aus phosphorsaurem und nicht kohlensaurem Lithium bestehen, mit dem es mir nicht gelang, solche Krystalle zu erhalten. Andere Daten sind weniger überzeugend. Die krystallinischen Ablagerungen innerhalb der Kugeln und anderer heteromorpher Bakterien lösen sich in Säuren auf. Aus der salpetersauren Lösung fällt das Ammoniummolybdat — nach schwachgelber Färbung — kleine gelbe Krystallchen aus. Eine endgültige Lösung der Frage kann man jedoch nur von der quantitativen Analyse erwarten, mit der ich mich, nachdem ich genügendes Material gesammelt, beschäftigen will.

Wie dem nun auch sein mag, so geben diese Thatsachen doch wichtige Andeutungen von den Bedingungen des Heteromorphismus. Durch das Leben der Mikroben werden die neutralen Lithiumsalze in das kohlensaure Salz übergeführt, welches, in den Mikroben angehäuft, die intracellulare Phosphorsäure in unlöslicher Form ausfällt. In Anbetracht der relativ grossen Menge des sich in den Bakterien bildenden Niederschlages kann man glauben, dass die Phosphorsäure ihrer organischen Verbindung — den Nucleinen — entzogen wird. Schliesslich würde das Lithium, meiner Meinung nach, ein Reagens auf das lebende Nuclein bilden; und bei der wichtigen Rolle, welche das Nuclein bei der Bildung von Formen spielt, wäre es nicht schwierig, den heteromorphosirenden Einfluss des Kernreagens, Lithiums, zu begreifen.

Was nun die näheren Beziehungen zwischen der chemischen und morphologischen Wirkung des Lithiums, zwischen der Fällung des kohlensauren und phosphorsauren Lithiums und dem Erscheinen von Riesen, Kugeln und Mikromiten anbelangt, so halte ich es für unstatthaft, auf diese Frage einzugehen. Eine so wichtige Frage, wie

die Physiologie der Morphogenesis, kann nicht auf der Wirkung eines Reagens begründet werden, da dieses Fundament für ein solches Gebäude viel zu schwankend ist.

Wir müssen also vor Allem aufklären, ob die Heteromorphose des Lithiums eine Erscheinung darstellt, die vereinzelt in der Natur dasteht oder nicht.

Diese Frage musste rein empirisch gelöst werden, und ich hatte vor, eine grosse Menge von Substanzen in Bezug auf ihre Wirkung auf Bakterienformen zu studiren. Ein anderes Mal werde ich Näheres über diese Versuche mittheilen; hier will ich nur bemerken, dass das Lithium nur einen der Repräsentanten einer ganzen Gruppe von Faktoren darstellt, die man als morphologische Reagentien bezeichnen kann.

Jetzt muss ich auf den engeren Standpunkt der Bakteriologie übergehen, von dem aus eben meine Befunde charakterisirt werden müssen. Können die heteromorphen Bakterien als lebende angesehen werden? In Bezug auf die Riesen unterliegt die Bejahung dieser Frage keinem Zweifel, da dieselben beim Uebersäen in das gewöhnliche Nährmedium einige Zeit ihre Form bewahren. Die Bestimmung der Lebensfähigkeit der Kugeln und Mikromiten ist dagegen eine unvergleichlich schwierigere Aufgabe. Die Lösung der letzteren ist unter Anderem eng mit der Frage nach der Lage der Bakterien in dem System der Organismen verbunden, und ich werde erst dann ein Recht haben, meine Meinung auszusprechen, wenn die letztere sich nicht auf einzelne Befunde, sondern auf eine allgemeine Methode stützen wird.

Hier will ich nur bemerken, dass die verzweigten Formen, die ich bei allen von mir untersuchten Stäbchen fand, dafür sprechen, dass man mit der Sonderung der verzweigten Bakterien von den übrigen nicht eilen darf, wie es einige Autoren wünschen (s. Sauvageau und Radais). Schliesslich muss ich auch darauf hinweisen, dass die heteromorphen Bakterien auch in der Natur vorkommen. Um sich davon zu überzeugen, genügt es, mein Präparat des Bac. megaterii mit den Kolben des Strahlenpilzes, mit den Photographieen der Pasteuria ramosa (Metschnikoff) oder mit den Abbildungen des Rhizobiums (Laurent) zu vergleichen.

Noch grösseres Interesse für die bakteriologische Pathologie beansprucht der Umstand, dass der Heteromorphismus auch während des Lebens der krankheitserregenden Bakterien im Thierkörper und

während der Entwicklung derselben unter dem Einfluss der baktericiden Thiersäfte beobachtet wird. Im Jahre 1888 wurden in solchen Fällen Formen beschrieben (Gamaleia), die den Kugeln und den Mikromiten meiner jetzigen Mittheilung entsprechen. Aber natürlich müssen diese vor sechs Jahren gemachten Beobachtungen auf Grund meiner jetzigen besseren Bekanntschaft mit dem Heteromorphismus revidirt und kontrolirt werden. Daraus ist die ganze Ausdehnung desjenigen Gebiets von Erscheinungen ersichtlich, welches von dem Heteromorphismus umfasst wird.

Die heteromorphen Bakterien erscheinen auch in frischen Kulturen unter dem Einfluss verschiedener Reagentien, deren auffallendstes Beispiel das Lithium darstellt; sie entstehen ferner bei jedem Zerfall in den alten Kulturen; sie werden beobachtet beim Leben der Bakterien in Pflanzen oder in Thieren; sie wurden schliesslich bemerkt bei der Entwickelung der Bakterien in denjenigen besonderen Flüssigkeiten, welche als baktericide Thiersäfte bezeichnet werden. Von allen diesen verschiedenen Bedingungen des Heteromorphismus ist einstweilen nur eine aufgeklärt: das ist nämlich die Wirkung des Lithiums, welche in der intracellularen Anhäufung des kohlensauren Salzes besteht. Es ist auch im hohen Grade merkwürdig, dass die Wirkung der letzteren Substanz sich nicht auf die Bakterienwelt beschränkt. Das Lithium ruft auch Missgestaltungen bei Thieren und, wie man aus den Untersuchungen Nobbe's (s. bei Pfeiffer) schliessen kann, bei den phanerogamen Pflanzen hervor. Eine derartige Verallgemeinerung der Wirkung des Lithiums zeigt, dass wir es in dem Heteromorphismus mit einem der Grundprocesse des Lebens zu thun haben. Worin dieser Process aber besteht, können erst weitere Untersuchungen zeigen. Die Bildung der schon erwähnten Cecidien bei Pflanzen oder Geschwülsten bei Menschen stellt nur eine oberflächliche Aehnlichkeit mit dem Heteromorphismus der Bakterien dar.

Weitere Untersuchungen gestatten Folgendes über die Bedeutung der heteromorphen Bakterien auszusprechen. Ich glaube nämlich, dass die Bakterienkugeln Homologen der Conidien und Sporangien der Pilze darstellen. Dem Mycelium der letzteren sind die verzweigten Formen homolog. Mit anderen Worten gehören, nach meinen Untersuchungen, die Bakterien nicht einer Familie der Klasse der Algen an, wie es bis jetzt als das wahrscheinlichste schien, sondern stellen specialisirte und degenerirte Pilze dar. Der bekannte Mykolog

O. Brefeld hat schon seit einiger Zeit auf die grossen Analogien zwischen den Oidien der höheren Pilze und den Bakterien hingewiesen. Jetzt komme ich auf Grund anderer Untersuchungen und anderer Thatsachen zu ähnliche Schlüssen. In Anbetracht der ausserordentlichen Wichtigkeit der Frage und in Anbetracht der Schwierigkeit, dieselbe in der Form eines unstreitbaren Beweises zu bringen, ist die weitere Auseinandersetzung derselben nur in einer Reihe von speciellen Monographien und zwar über jede Bakterie einzeln möglich.

Literatur.

Behring, Gesammelte Abhandlungen. 1893. S. 227. — Bernard, Leçons sur les phénomènes de la vie. Bd. 1. S. 249 u. 342. — Billroth, Ueber die Einwirkung lebender Pflanzen- und Thierzellen auf einander. 1890. — Buchner, Beiträge zur Morphologie der Spaltpilze (in Nägeli's Untersuchungen über niedere Pilze, S. 215 u. 219). — Charrin, Pathologie générale infectieuse (im Traité de médecine von Bouchard und Charcot. Bd. 1. S. 18). — Dowdeswell, Annales de micrographie. 1890. No. 12. S. 529. — Driesch, Biologie als selbstständige Grundwissenschaft. 1893. — Ermengem, Recherches sur le microbe du choléra asiatique. 1885. S. 374. — Ferran, Zeitschrift für klinische Medicin. 1885. — Fischer, Untersuchungen über die Morphologie und Biologie des Tuberkulose-Erregers. 1893. — Gamaleia, a) Annales de l'Institut Pasteur. 1888. S. 229; b) Annales de l'Institut Pasteur. 1888. S. 517. — Herbst, a) Zeitschrift für wissenschaftliche Zoologie. Bd. LV. 1892; b) Mittheilungen aus der zoologischen Station zu Neapel. Bd. XI, 1893. — Hueppe, Die Formen der Bakterien. 1886. S. 106. — Kerner, Pflanzenleben. Bd. 2. 1881. S. 542. — Laurent, Annales de l'Institut Pasteur. 1891. S. 136 u. Tab. 1. — Loeb, Untersuchungen zur physiologischen Morphologie der Thiere. I. Theil: Ueber Heteromorphose. 1891. — Metschnikoff, a) Virchow's Archiv. 1888; b) Annales de l'Institut Pasteur, Tab. 1. — Pfeffer, Pflanzenphysiologie. Bd. 1. S. 258. — Podwysotzky, Grundlagen der allgem. Pathologie. 1894. Bd. II. S. 100. — Sachs, Arbeiten aus dem botanischen Institut zu Würzburg. S. 452 und 689 (nachgedruckt in seinen Gesammelten Abhandlungen. Bd. II. 1892). — Sauvageau und Radois, Annales de l'Institut Pasteur. 1892. S. 242. — Schrön, X. internationaler medic. Congress, Abth. d. allgem. Pathologie. 1890.

Anhang IV.

Beiträge zur vergleichenden Toxikologie des Coffeins[1].

Verschiedene Fragen, die durch den Heteromorphismus angeregt werden. Die Untersuchung des heteromorphosirenden Einflusses verschiedener Substanzen. Auffallende Resultate, die mit Coffein erhalten wurden. Die Chromatolyse, welche durch dasselbe hervorgerufen wird. Die toxikologische Bedeutung des Coffeins. Erstarren bei den Fröschen. Bildung von Proteosomen bei Pflanzen. Die Wirkung auf die Kerne der rothen Blutkörperchen der Tauben. Verwandtschaft zu Nukleohiston. Erklärung der toxikologischen Daten vom Standpunkt der Chromatolyse.

In der vorangehenden Arbeit zeigte ich, dass das Hinzusetzen der Lithiumsalze zum Nährmedium, in welchem die Bakterien leben, das Erscheinen von neuen, eigenthümlichen und sehr komplicirten Formen unter denselben hervorruft, die ich mit der allgemeinen Bezeichnung der heteromorphen belegt habe. Ich zeigte, dass die heteromorphen Bakterien an die Involutionsformen der alt gewordenen und abgelebten Kulturen erinnern, sich aber von den letzteren durch grössere Dimensionen und die Fähigkeit der scharfen Kernfärbung unterscheiden. Ich will hinzufügen, dass ich mich von dem ausserordentlich langen Leben der riesenhaften Formen des Bacillus typhi abdominalis überzeugen konnte. Indem ich sodann zur Aufklärung des Mechanismus des Lithiumheteromorphismus überging, wies ich auf die Bildung einer intrabakteriellen Ablagerung der Krystalle in den Lithiumkulturen hin. Ich vermuthete, dass die Bildung der Krystalle in einem gewissen Zusammenhang mit dem Heteromorphismus steht: das wenig lösliche Lithiumcarbonat kann nämlich, indem es sich innerhalb der Bakterien anhäuft, die Phosphorsäure aus den

1) „Wratsch“, 1896, No. 5.

Nucleinen ausfällen. Schliesslich würde das Lithium ein Reagens auf Nuclein bilden, was auch seine heteromorphosirende Eigenschaften erklären würde.

Der Heteromorphismus der Bakterien unter dem Einfluss von Lithiumsalzen (durch neuerliche Untersuchungen von Federolff bestätigt) hat eine neue Reihe von Fragen hervorgerufen.

Zunächst vom bakteriologischen Standpunkt aus. Die Bildung der komplicirten Formen seitens der Bakterien deutete zweifellos auf die Verwandtschaft der Bakterien mit anderen höher organisirten Wesen hin. Die Bestimmung der Genealogie der Bakterien erforderte aber selbstverständlich besondere specielle Untersuchungen.

Zweitens die pharmakologische Frage: Welche Substanzen sind fähig, den Heteromorphismns hervorzurufen? Welche Substanzen besitzen die Fähigkeit, organische Formen umzugestalten, und können als morphologische Reagentien dienen?

Drittens schliesslich eine allgemein biologische Frage, welche sich der vorangehenden eng anschliesst: Welcher Zusammenhang besteht in der Organismenwelt zwischen der Substanz und der Form?

Meine jetzige Mittheilung ist den letzteren beiden Fragen gewidmet.

Dabei musste natürlich vor Allem die Frage gelöst werden, ob das Lithium in der Natur mit seiner umgestaltenden Wirkung auf die Formen allein steht, oder nur einen Repräsentanten aus der mehr oder weniger zahlreichen Reihe von Substanzen darstellt.

Ich begann mit dem Studium der Verbindungen der anorganischen Chemie. Ich studirte die Wirkung verschiedener Salze, indem ich dieselben in verschiedenen Verhältnissen zur Nährbouillon hinzusetzte, die später mit Choleravibrionen beschickt wurde. Ungeachtet der grossen Mengn der geprüften Substanzen, die auf der nachstehenden Tabelle sich befinden, erhielt ich ein negatives Resultat: keine derselben besitzt die hereromorphosirenden Eigenschaften des Lithiums.

Tabelle der geprüften anorganischen Substanzen.

A. Salze:

Chlornatrium,
Fluornatrium,
Bromnatrium,
Jodnatrium,
Schwefelsaures Natrium,

Calciumchlorid,
Ammoniumchlorid und andere,
Calcium-, Strontium-, Barium- und Magnesiumchlorid,
Anderthalbchlor- und Chloreisen,

Phosphorsaures Natrium,
Metaphosphorsaures Natrium,
Essigsaures Natrium,
Milchsaures Natrium,
Oxalsaures Natrium,
Kaliumchlorid und andere,
Rubidiumchlorid,
Nickel-, Kobalt- und Zinkchlorid,
Salpetersaures Silber und Uran,
Kupfersulfat,
Quecksilberchlorid,
Cerium- und Siliciumchlorid,
Kaliumbichromat.

B. Alkalien:

Aetznatron, Aetzkali und Ammoniak,
Kohlensaure Salze der Alkalien und Erdalkalien.

C. Säuren:

Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphor- und Metaphosphorsäure.

Dieses allgemein negative Resultat erfordert natürlich einigen Vorbehalt.

Zunächst studirte ich die Wirkung aller dieser Substanzen hauptsächlich auf eine Bakterienart, nämlich die Cholerabakterie. Es ist möglich, dass andere Bakterien sich gegen einen der erwähnten Stoffe als empfindlich erweisen werden. So zeigte ich vor acht Jahren, dass das Kaliumbichromat ausserordentlich eigenthümliche Formen bei der Milzbrandbakterie hervorruft. Andererseits ist bekannt, dass die Essigbakterie, auch unter den gewöhnlichen Bedingungen ihres Lebens, beständig Formen giebt, die den heteromorphen ähnlich sind. Allein es ist daran zu erinnern, dass diese beiden Beispiele weit von dem Gebiete des Lithiumheteromorphismus entfernt sind.

Zweitens rufen alle neutralen Salze (Chlornatrium und and.) in ihren koncentrirten Lösungen einen gewissen Heteromorphismus hervor. Der Choleravibrio oder Bacillus typhi abdominalis und viele andere Bakterien, in eine Bouillon, welche diese Salze enthält, gesäet, verwandeln sich in Kugeln, die den von mir in der vorangehenden Mittheilung beschriebenen ähnlich sind. Eine weitere Entwicklung dieser Kugeln wird aber nicht beobachtet; dieselben sind vielmehr als ein Degenerationsprodukt zu betrachten. Dafür spricht auch ihre schwere Färbbarkeit durch Kernfarbstoffe.

Drittens sistiren viele antiseptische Stoffe (Sublimat, Höllenstein u. s. w.) die Entwickelung der Bakterien, welche erst später in zwei Phasen erfolgt: dem Erscheinen der normalen Bakterien geht nämlich die Bildung einer grossen Menge von amorphen, eiweissartigen Flocken voran. Allein wir haben einstweilen keinen hinreichenden Grund, diese amorphen Massen für etwas grösseres, als für einfache eiweissartige

Niederschläge, die durch die erwähnten Stoffe hervorgebracht werden, zu halten. —

Die anorganische Chemie hat also, streng genommen, keine heteromorphosirende Substanz ergeben, obgleich ich sowohl die für Bakterien gleichgültigen, als auch die giftigsten Stoffe prüfte.

Bevor ich zu der Beschreibung der Versuche übergehe, die ich mit organischen Substanzen ausführte, will ich diejenigen Anregungen besprechen, die mich dahin führten, mich vorläufig in der unendlichen Mannigfaltigkeit der organischen Verbindungen zu orientiren. —

Schon in der vorangehenden Arbeit habe ich den Gedanken ausgesprochen, dass das Lithium den Heteromorphismus der Bakterien hervorruft, indem es das Nuclein beinflusst. Dieser Gedanke eben, dass die morphogenetischen Reagentien eine Verwandtschaft zu Nuclein besitzen müssen, hat meine weiteren Versuche geleitet. Zunächst ist darauf hinzuweisen, dass die soeben dargelegten negativen Ergebnisse, die bei der Prüfung verschieder anorganischer Substanzen, z. B. des Sublimats, erhalten werden, diesem Gedanken nicht widersprechen. Da das Sublimat ein protoplasmatisches Gift bildet und die Eiweissstoffe koagulirt, konnte es eine eklektive Wirkung auf das Nuklein nicht zeigen. —

Indem ich Substanzen aufsuchte, die eine specifische Verwandtschaft zu Nukleinen besitzen, blieb ich bei den sogenannten Nukleinbasen stehen. Bekanntlich besitzt die Nukleinsäure eine grosse Verwandtschaft zu den Basen der Xanthinreihe, mit denen sie gewöhnlich verbunden ist. So zeigte noch Miescher, dass eine derselben — das Protamin — die Fähigkeit besitzt, mit der Nukleinsäure einen unlöslichen Niederschlag zu bilden. Ich entschloss mich nun, den Einfluss der Nukleinbasen auf das Wachsthum der Bakterien zu untersuchen. Die dabei erhaltenen Ergebnisse waren in der That auffallend.

Das Coffein oder Trimethylxanthin erwies sich fähig, den schärfsten Heteromorphismus hervorzurufen. In einer Menge von 0,4 pCt. der Nährbouillon zugesetzt, ruft es in den Cholerakulturen das Erscheinen von ausserordentlich mannigfaltigen riesenhaften Spirillen hervor. —

Das Coffein ruft aber den Heteromorphismus nicht nur bei den Choleravibrionen, sondern fast bei allen Bakterien, die ich untersuchte, hervor. Unter anderem wirkt es auf die Milzbrandbakterien, auf den Strahlenpilz und auf die Hefezellen. Das Lithium heteromorphosirt

alle diese Mikroben nicht.[1]) Somit ist das Coffein ein noch allgemeineres morphogenetisches Reagens als das Lithium.

Daher erscheint das Studium des Mechnismus desselben besonders nteressant und ergab das letztere auch in der That sehr belehrende Thatsachen. —

Es zeigte sich, der Vermuthung entsprechend, dass das Coffein eine Verwandtschaft zu den Nucleinen besitzt. Diese Verwandtschaft wird durch folgenden, sehr einfachen Versuch bewiesen. Wenn man lebende Bakterien in eine gesättigte Coffeinlösung bringt, so erleiden die letzteren eine ganze Reihe von sehr charakteristischen Veränderungen. Diese Veränderungen werden natürlich besser an grossen Bakterien, wie z. B. an Milzbrandbakterien, beobachtet. Schon nach einigen Stunden Aufenthalts in einer Coffeinlösung bei 37° C. erscheinen die Bakterien in einem mit Methylenblau gefärbten Präparat in einzelne Glieder zerfallend, die sich mehr oder weniger schlecht färben: an einigen derselben werden gleichwohl kleine Vakuolen beobachtet, die sich gar nicht färben. Indem man dieselben Bakterien ohne vorläufige Färbung betrachtet, kann man sich überzeugen, dass der Zerfall derselben in besondere Glieder unter dem Einfluss des Coffeins nur ein scheinbarer ist. Ohne Färbung erscheinen die Bakterien als ganze, gleichartige Stäbchen, die ihre Normalform beibehalten haben.

Daraus folgt, dass das oben beschriebene Aussehen der gefärbten Bakterien nur dadurch entsteht, dass das Coffein denselben den Chromatin entzieht. Diese Entziehung unter dem Einfluss des Coffeins schreitet immer weiter, und es bleiben von den Bakterien schliesslich nur Schatten, die sich durch Anilinfarben gar nicht mehr färben. Die makroskopischen Anhäufungen der Bakterien aber behalten dieselben Formen, wie vor der Wirkung des Coffeins.

Nach der von mir gegebenen kurzen Beschreibung der Aenderung der Bakterien unter dem Einfluss des Coffeins kann es kaum einem Zweifel unterliegen, dass es sich hier um die Entziehung aus den Bakterien den sich färbenden Stoffes, des Chromatins, handelt. Man kann daher diese Veränderungen als Chromatolyse bezeichnen. Die Bedingungen der Chromatolyse haben sich als im höchsten Grade interessant erwiesen.

---

1) Sie alle verdicken unter dem Einfluss von Lithium ihre Membranen, wie es Federholff ganz richtig für Bac. subtilis konstatirte, und wie es besonders scharf an den Hefezellen ersichtlich ist. Ich glaube, dass diese Membranverdickung ein Schutzmittel gegen die Wirkung des Lithiums ist, und das letztere verhindert, in den Mikroben einzudringen.

Die Hauptbedingung besteht in Folgendem. In den durch Kochen getödteten Bakterien findet keine Chromatolyse statt. Wenn man die Bakterien in eine Coffeinlösung bringt und die Lösung aufkocht, so bewahren die Bakterien in einer solchen Lösung lange Zeit ihre normale Färbungsfähigkeit. Ebenso verhindern die Chromatolyse verschiedene antiseptische Stoffe, wie z. B. Sublimat, Formaldehyd, Naphthylamin, ätherische Oele u. s. w., wie auch starke Säuren nnd Basen. Kann man nun annehmen, dass alle diese Stoffe, welche die Bakterien tödten, zugleich auch die Möglichkeit der Chromatolyse aufheben und dass die Chromatolyse folglich eine Reaktion der lebenden Zellen ist?

Natürlicher ist es zu vermuthen, dass die erwähnten Gifte die Chromatolyse dadurch verhindern, dass sie die Nucleine oder die dieselben umgebenden Eiweissstoffe koaguliren. Findet man aber ein Gift, welches die Eiweissstoffe des Protoplasmas oder der Nucleine nicht koagulirt, sondern die Bakterien auf einem anderen Wege tödtet, so kann dasselbe auch ohne Einfluss auf die Chromatolyse bleiben.

Es gelang mir in der That, ein solches Gift zu finden. Das ist eben das Chloroform. Die Anwesenheit des letzteren verhindert keineswegs die Coffeinchromatolyse. Ich will hier gleich bemerken, dass die Wirkung des Coffeins somit erlaubt, die Gifte nach ihrem veränderuden Einfluss auf lebende Substanzen einzutheilen.

Bevor wir jedoch weiter in der Untersuchung der Coffeinchromatolyse fortschreiten, müssen wir zu dem Heteromorphismus zurückkehren.

Es ist kaum zu bezweifeln, dass der Heteromorphismus der Bakterien unter dem Einfluss des Coffeins eng mit der Chromatolyse, welche durch das letztere bewirkt wird, verbunden ist. In den Kulturen des Strahlenpilzes in Coffeinagar (1 pCt.) beobachtete ich einen zweifellosen Austritt des Chromatins aus den Zellen. Neben den Röhrchen der Pilzdrusen befanden sich nämlich die mit denselben verbundenen Massen, die durch Kernfarbstoffe scharf gefärbt wurden. Das Coffein wirkt also auch auf wachsende Formen mittelst Chromatolyse.

Ueberhaupt hat die Cytologie schon so viele Thatsachen für die vorherrschende Bedeutung des Chromatins in der Frage nach der Entstehung der Formen gesammelt, dass der Zusammenhang zwischen der Auslaugung des Chromatins und der Bildung der neuen Formen ganz natürlich erscheint. Ist nun einmal ein solcher Zusammenhang

angenommen, so bildet die Chromatolyse ein neues, sehr einfaches und bequemes Mittel zur Aufsuchung der morphogenetischen Faktoren, d. h. der Substanzen, welche fähig sind, den Heteromorphismus hervorzurufen.

Die von mir in dieser Richtung ausgeführten Untersuchungen haben einstweilen Folgendes ergeben:

Der Heteromorphismus der Bakterien zerfällt, seiner Entstehung nach, in zwei grosse Abtheilungen: Erstens wird derselbe durch diejenigen Substanzen, welche die letztere hervorrufen, bewirkt. Das Coffein erscheint als der typischste Repräsentant dieser Substanzen. Zu der zweiten Abtheilung gehören Substanzen, welche den Heteromorphismus, ausser direkter Chromatolyse hervorrufen. So besitzen die Lithiumsalze keine chromatolytische Wirkung auf die Bakterien und doch wirken auch diese Stoffe schliesslich auf das Nuclein, wie ich es für das Lithium annehmen musste. Allein dieser Einfluss zeigt sich beim Lithium nur in dem Stoffwechsel der Bakterien. Das Kaliumbichromat gehört ebenfalls zu dieser Abtheilung. Meinen Versuchen mit den Bakterien zufolge bewirkt das letztere, im Gegensatz zu der Meinung der Histologen (Klebs), keine Chromatolyse. In der That hören die Bakterien unter seinem Einfluss auf, sich durch Kernfarbstoffe zu färben. Aber diese Nichtfärbbarkeit hängt nicht von der Chromatolyse, sondern von irgend einer labilen Verbindung des Kaliumbichromats mit Chromatin ab, dem seine ursprüngliche Färbungsfähigkeit nach dem sorgfältigen Auswaschen wiedergegeben wird.

Das Coffein unterscheidet sich von dem Lithium nicht nur durch den Mechanismus des durch dasselbe bewirkten Heteromorphismus; im Gegensatz zum Lithium besitzt das Coffein eine grosse biologische Bedeutung, weil es der Repräsentant einer ausserordentlich interessanten Klasse von Substanzen ist, nämlich der Xanthinbasen, die sich in jeder lebenden Zelle befinden und ein nothwendiges Substrat des Zellkerns bilden. Mittelst dieser Xanthinbasen erfolgt vielleicht jener Einfluss der Substanz auf die Form, dessen die Embryologie, Pathologie und die Theorie der Erblichkeit bedarf und den ich als die Missgestaltung in dem Heteromorphismus der Bakterien feststellte.

Durch diese Erwägungen wird der Wunsch gerechtfertigt, die Art der Wirkung eines der Repräsentanten der Xanthinreihe, nämlich des Coffeins, etwas näher kennen zu lernen.

Zu diesem Zweck wende ich mich zur vergleichenden Toxikologie des Coffeins.

Bekanntlich stellt das Coffein eine der interessantesten Substanzen für den Toxikologen dar, in Anbetracht des merkwürdigen Umstandes, dass die Menschen, wo sie sich auch immer befanden, Pflanzen antrafen, welche Coffein oder dem letzteren ähnliche Körper enthielten, und dass sie dieselben als Genussmittel benutzten (Kaffee, Thee, Cacao, Guarana, Mathe, Jopun). Obgleich nun der Begriff des Heteromorphismus und der Chromatolyse einstweilen nur auf das Gebiet der Toxikologie der Bakterien angewandt wurde, so hat doch die experimentelle Untersuchung in der Thier- und Pflanzenwelt einige interessante Thatsachen gefunden, die meinen Untersuchungen ähnlich sind.

Hierher gehört vor Allem die Muskelerstarrung, welche durch Coffein am Ort der Infektion beim Frosch (Rana temporaria) hervorgerufen wird.

Diese Erstarrung ist durch die Koagulation des Myosins bedingt und unterscheidet sich scheinbar nicht von der Leichenstarre.

Die pflanzliche Toxikologie des Coffeins liefert ebenfalls sehr interessante Daten. Ich meine die Erscheinungen der Aggregation und der Bildung der Proteosomen. Die Aggregation wurde von Darwin entdeckt. Darwin fand, dass die Zellen der Tentakeln und der Drüsen der Blätter von Drosera rotundifolia mit einem Purpursaft erfüllt sind, welcher bei geringstem Reiz rothe Kügelchen bildet, die in der farblosen Flüssigkeit schwimmen. Darwin hat diese auffallende Erscheinung ausführlich untersucht und zeigte, dass dieselbe nur beim Leben der Zellen beobachtet wird; dass sie hauptsächlich durch Ammoniak, seine Salze und Alkaloide hervorgerufen wird, wobei die Wirkung schon durch so ausserordentlich geringe Mengen, wie 0.005 mg Ammoniumcarbonat, zu Stande kommt. Darwin fand ferner, dass die Aggregation nicht nur bei Drosera beobachtet wird, sondern auch bei vielen anderen Pflanzen, in ihren Wurzeln, und auch bei den Algen.

Die weiteren Untersuchungen der Frage nach der Aggregation sind hauptsächlich von Loew und Bokorny veranstaltet.

Diese Gelehrten haben die Aggregation oder, wie sie dieselbe bezeichneten, die Bildung der Proteosomen mit ihrer Theorie der chemischen Grundlage des Lebens verbunden. Nach dieser Theorie, welche ihre Entstehung Pflüger verdankt, hängt das Leben von der Existenz eines aktiven Eiweisses ab, welches sich von dem todten (inaktiven) Eiweiss chemisch unterscheidet. Das erstere enthält näm-

lich Aldehydgruppen, die in dem zweiten fehlen. Nur das erstere kann daher aus alkalischen Höllensteinlösungen metallisches Silber ausscheiden. Und nun haben Loew und Bokorny in den Proteosomen das von ihnen vermuthete aktive Eiweiss in gefälltem Zustande gefunden. Für mich ist dabei wichtig zu bemerken, dass nach den Untersuchungen dieser beiden Gelehrten nur zwei Alkaloide fähig sind, die Bildung von Proteosomen in der Form eines ganz unveränderten aktiven Eiweisses hervorzurufen. Das sind das Coffein und das Antipyrin. Allein nicht bei allen Pflanzen, sondern nur bei der geringen Minderzahl derselben wird die Bildung von Proteosomen beobachtet. Daher mussten Loew und Bokorny annehmen, dass bei der Aggregation nicht das ganze inaktive Eiweiss gefällt wird, sondern nur dasjenige, welches aufgespeichert ist und sich in dem gegebenen Moment an dem Lebensprocess nicht betheiligt.

Das sind die Grundthatsachen, welche die vergleichende Toxikologie des Coffeins bisher kennt. Ich will nur hinzufügen, dass ich, indem ich den Einfluss des Coffeins auf die Kerne der rothen Blutkörperchen der Tauben studirte, mich von der ausserordentlich schnellen Auflösung dieser sonst ziemlich stabilen Kerne überzeugen konnte.

Was nun die Erscheinungen anbelangt, die durch Coffein im Gebiet des Gehirns und Rückenmarks der höheren Thiere hervorgerufen werden, so will ich dieselben nicht besprechen, da sie vom Standpunkt der Cythologie noch nicht studirt sind.

Es fragt sich, ob man etwas Gemeinsames in den dargelegten Thatsachen über den Heteromorphismus, die Chromatolyse, die Muskelstarre und die Aggregation finden kann? Ich glaube, dass es ein solches giebt und dass die Chromatolyse dasselbe darstellt.

Auf welcher chemischen Reaction beruht die Chromatolyse? Aller Wahrscheinlichkeit nach auf der Verwandtschaft des Coffeins zu den Nucleinkörpern des Kerns.

Einerseits ist bekannt, dass der Kernchromatin aus Nucleinsäure und ihren Derivaten besteht. Andererseits kann man mittelst Reaktionen in vitro die nahe Verwandtschaft des Coffeins mit diesen Nucleinderivaten zeigen. So entzieht das Coffein sehr energisch das Nucleohiston den Zellen der Thymusdrüse. Wenn man eine Nucleohistonlösung mit Coffein mischt und bei 37° C. stehen lässt, so kann man beobachten, dass das Nucleohiston seine Eigenschaften verändert: es wird in Ammoniak unlöslich. Wahrscheinlich ist diese Reaktion

derjenigen ähnlich, welche von Miescher für das Protamin gefunden ist (bemerkt sei, dass die Proteosomen ebenfalls in Ammoniak unlöslich sind). Jedenfalls giebt die letztere uns den Schlüssel zur Erklärung der Erscheinungen der Chromatolyse, d. h. der Ausziehung der Nucleine aus den Bakterien. In den Zellen, die einen differenzirteren Inhalt als die Bakterien besitzen, mit deutlich specificirtem Protoplasma und mit Zellsaft, muss die Chromatolyse auf andere Weise in die Erscheinung treten.

Die durch das Coffein dem Kern entzogenen Nucleine treten nicht direkt nach aussen, wie bei den Bakterien, sondern in den Zelleninhalt, mit anderen Worten, es erfolgt hier eine intracellulare Chromatolyse. Beim Eindringen der Nucleine in das Protoplasma und in den Zellsaft, wird das Resultat von der Zusammensetzung der letzteren abhängen. Bekanntlich fällt die Nucleinsäure Eiweissstoffe aus sauren Lösungen aus. Es ist auch bekannt, dass die Nucleinkörper das Fibrinogen coaguliren, indem sie von dem letzteren das Thrombosin abspalten, welches mit Calciumsalzen den Faserstoff bildet. (Lilienfeld).

Die Erscheinungen der Aggregation lassen sich ziemlich leicht vom Standpunkt der intracellularen Chromatolyse aus erklären. Das Coffein entzieht dem Kern Stoffe, durch welche Proteosomen gefällt werden. Dass das Coffein auf den Zellsaft nicht direkt einwirkt, ist aus folgender Thatsache ersichtlich, die bereits von Darwin festgestellt wurde. Die Aggregation erfolgt nicht in einer Flüsssigkeit, die der Zelle entzogen ist. Für ihre Entstehung ist folglich noch irgend ein Zellenelement erforderlich, und ich glaube, dass dies der Kern ist, auf welchen das Coffein einwirkt.

Der Heteromorphismus der Bakterien und die Erscheinungen der Erregung der Nervenzellen lassen sich beide in den allgemeinen Satz ausdrücken, dass die Chromatinelemente das Wachsthum und die Funktionen der Zellen leiten, indem sie in das Protoplasma der letzteren übergehen (de Vries). Die Erklärung der Muskelstarre bei Fröschen bietet am meisten Schwierigkeiten, da, nach den allgemein verbreiteten Anschauungen die Muskeln weder Nukleine, noch Nukleinsäure enthalten. Aber diese Substanzen sind in den Muskelkörperchen enthalten, und die Muskelstarre ist der Koagulation des Blutes ganz ähnlich. Diese Frage bedarf übrigens einer speciellen Untersuchung vom oben erwähnten Standpunkt aus. Die Toxikologie des Coffeins berechtigt also zu folgendem Schluss: das Coffein wirkt, indem es

die Chromatolyse hervorruft, und bildet ein Reagens auf den Zellkern. Die chemische Wirkung des Coffeins auf die Kernelemente fällt mit seinem verändernden Einfluss auf die sich entwickelnden Formen zusammen. Diese Thatsache, für Bakterien festgestellt, verspricht interessante Ergebnisse in der vergleichenden Embryologie zu geben.

Zum Schluss erlaube ich mir folgende Sätze zu formuliren, welche sich weiter aus meiner Arbeit ergeben: die Bakterien sind sowohl für die Toxikologie, als auch für andere biologische Wissenschaften, in Folge ihrer einfachen Zusammensetzung ein ausserordentlich schätzbares Objekt für vergleichende Untersuchungen; die Chromatolyse beansprucht insofern die allgemeine Aufmerksamkeit, als sie ein bequemes Mittel zur Aufsuchung neuer Kernreaktionen und heteromorphosirender Faktoren bildet. Es ist zweifellos, dass das Coffein nur der erste Repräsentant aus der grossen Gruppe der für die Biologie interessanten und wichtigen Stoffe ist.

Aber die Chromatolyse besitzt noch eine andere, wichtigere Bedeutung für die Pathologie: sie stellt ein genaues Bild von der Vernichtung der Mikroben im lebenden Körper dar und verspricht uns das Geheimniss der baktericiden Stoffe zu enthüllen.

Literatur.

Darwin, Insektenfressende Pflanzen. Cap. III und folgende. — De Vries, Intracelluläre Pangenesis. 1881. — Federolff, Wratsch. 1895. S. 1084. — Gamaleia, Annales de l'Institut Pasteur. 1888. S. 517; Wratsch, 1894, No. 30 und 21. — Klebs, Die allgemeine Pathologie. Bd. II. 1889. S. 10. — Lilienfeld, Zeitschrift für physiologische Chemie. 1894. S. 89. — Loew und Bokorny, Die chemische Kraft des Protoplasmas. 1882; Flora. 1892. Suppl.-Bd. S. 117. — Loew, Ein natürliches System der Giftwirkungen. 1893. — Pflüger, Archiv für die gesammte Physiologie. 1875. Bd. X. S. 251.

Anhang V.

Ueber die antiphlogistische Therapie[1]).

Verschiedenes Verhalten der Theorie und der Praxis zu dem Entzündungsprocess. Geschichte der Entwickelung der Anschauungen über die Zweckmässigkeit der Entzündung. Versuche des Verfassers. Die Erklärung der Abwesenheit der Entzündung bei empfänglichen Thieren. Bouchard, Charrin und Verfasser. Die Salzantiphlogose und der experimentelle Beweis der wohlthätigen Folgen der Wegschaffung der Entzündung. Bedeutung der Antiphlogose für die Organe und für das Leben. Erklärung des Mechanismus der Salzantiphlogose. Die Entzündung bedeutet das Aufopfern eines Theils zum Schutz des Ganzen. Anzeigen und Gegenanzeigen für die Salzantiphlogose. Betrachtung der antiphlogistischen Heilmethoden. Die ableitende Therapie. Das Aderlassen. Schluss.

Ungeachtet der wichtigen Rolle, welche die Entzündung in der Medicin spielt, sind die Ansichten über die Bedeutung derselben einander ziemlich widersprechend. Die Pathologie neigt sich immer mehr zu der Anschauung, dass die Entzündung einen für den Organismus heilsamen Process darstelle. So heisst es in einem Lehrbuch der allgemeinen Pathologie: „Die Entzündung ist eine örtliche, in vielen Fällen heilsame Reaktion der Gewebe auf die äusseren schädlichen Einflüsse.“ Und weiter: „Die Entzündung erscheint ihrem biologischen Wesen nach als eine Schutzreaktion des lebenden Gewebes auf einen gewissen Reiz und Verletzung und stellt daher eine der vollkommensten Vorrichtungen im Kampf des Organismus mit äusseren schädlichen Einflüssen und hauptsächlich mit Mikroben dar.“

Im Gegensatz hierzu bemüht sich die Klinik jetzt, ebenso wie zur Zeit des Hippokrates, die Entzündung zu bekämpfen, und dieser Kampf kann keineswegs als erfolglos bezeichnet werden. Eins der

1) Mitgetheilt am 23. Januar 1899 in der Gesellschaft der Aerzte zu Odessa.

besten Mittel in diesem Kampfe bildet bei allen zugänglichen Entzündungsformen die Abkühlung. „Die Kälte wirkt“, wie Samuel sagt, „bei der Entzündung nicht nur gegen den Blutandrang, sondern gegen den ganzen Entzündungsprocess.“

Wie soll man nun, in Anbetracht der soeben citirten Anschauungen der Pathologie, die antiphlogistische Therapie betrachten? Ist es möglich, dass die Aerzte so viel Jahrhunderte hindurch sich im Irrthum befanden und durch ihre unvernünftige Einmischung den Process der Selbstheilung sistirten? Oder muss im Gegentheil die Ansicht von der Heilsamkeit der Entzündung im bedeutenden Maasse eingeschränkt werden?

Meine schon seit mehreren Jahren daraufhin angestellten Untersuchungen bezwecken, womöglich einiges Licht auf diesen Widerspruch zwischen Theorie und Praxis zu werfen. Sie schliessen sich direkt an diejenige Richtung in der Pathologie an, welche die Entzündung nicht als die Ursache der Krankheit betrachtet, sondern die oben erwähnte Ueberzeugung von der Heilsamkeit derselben zum Ausdruck bringt.

Buchner war einer der ersten Vertheidiger der neuen Ansichten. Vor zwanzig Jahren sprach er sich in einer Arbeit über die Heilung der Tuberkulose gegen die frühere Anschauung, dass die lokale Affektion die Ursache der Krankheit bilde, aus. Er stellte im Gegentheil diese Affektion als eine heilsame Reaktion seitens des Organismus hin und rieth, dieselbe, im Falle sie zu geringfügig sei, zu verstärken. Bouchard vertheidigt dieselbe Idee schon seit vielen Jahren.

Pasteur zeigte, dass Meerschweinchen, welche an Hühnercholera nicht sterben, nach der Einimpfung des Mikroben dieser Krankheit Geschwüre bekommen, während die für denselben so empfänglichen Kaninchen keine Lokalaffektion zeigen, sondern mit einer allgemeinen Infektion, hervorgerufen durch das Eindringen der Mikroben in das Blut, reagiren.

In einer ganzen Reihe von Arbeiten, welche der Pneumonie, dem Schutz gegen Milzbrand und dem Geflügelvibrio gewidmet sind, entwickelte ich ferner und bewies den Satz, dass die lokale Affektion um so weniger ausgeprägt ist, je stärker die allgemeine Infektion des Thieres hervortritt: während die allgemeine Verbreitung des Mikroben durch den ganzen Organismus um so leichter geschieht, je empfänglicher das Thier oder je giftiger der Mikrobe ist, ist umgekehrt die Lokalaffektion viel bedeutender bei den Thieren, die für

die Wirkung des Mikroben wenig empfänglich sind, und fehlt bei den empfänglichen Thieren.

Somit wurde die Hypothese immer wahrscheinlicher, dass eine lokale Affektion zum Schutz des Thieres gegen eine allgemeine Infektion mit Bakterien dienen kann. Doch wollen wir einstweilen die teleologische Bedeutung dieser Thatsache bei Seite lassen und zur Erklärung des Determinismus derselben übergehen.

Warum findet bei den empfänglichen Thieren keine Lokalaffektion statt. Bouchard, welcher der erste war, der diese Frage einer experimentellen Prüfung unterzogen hat, fand, dass die Vergiftung der Thiere mit Bakteriengiften die Diapedese der Leukocyten in ihrem Körper verhindert. Gleich darauf haben wir mit Charrin gezeigt, dass diese Vergiftung den ganzen Entzündungsprocess conpirt: die brettharte Entzündung, welche in den Ohren der Kaninchen durch Einreibung mit Krotonöl hervorgerufen wird, findet sich bei den mit Bakteriengiften vergifteten Kaninchen nicht. Wir fanden ebenfalls, dass nicht nur Bakteriengifte eine solche antiphlogistische Wirkung besitzen, sondern auch das Kochsalz, wenn es in passender Concentration (4 pCt. bis 6 pCt.) und genügender Menge (20 bis 40 ccm) in das Blut eingeführt wird. Ferner konnte ich an dem Beispiel des Papains (XV, 2) zeigen, dass verschiedene die Infektionen begünstigende Einflüsse die Lokalaffektion auf mehr indirektem Wege vernichten, d. h. indem sie das Thier durch die Gifte der in Folge dieser Substanzen sich vermehrenden Bakterien zu Grunde richten.

Somit wurde durch die erwähnten Untersuchungen aufgeklärt, warum die Lokalaffektion bei der allgemeinen Infektion des Thieres verschwindet: bei der allgemeinen Infektion erfolgt nämlich eine Intoxikation, welche antiphlogistisch wirkt; mit anderen Worten es erwies sich die Abwesenheit der Entzündung nicht als Ursache, sondern als Folge einer schweren Infektion.

Zugleich aber erlauben die erhaltenen Resultate, die Frage nach der Heilsamkeit der Entzündung aufzurollen und experimentell zu lösen. Die starke Salzlösung erwies sich, im Gegensatz zu den Bakteriengiften, als für die Thiere ganz unschädlich, und erlaubte somit, die Entzündung ohne jeden Schaden für das Thier fortzuschaffen.

Ich unternahm dieses Studium der Zweckmässigkeit der Entzündung und fing meine Untersuchungen mit den Entzündungen nichtbakteriellen, sondern chemischen Ursprungs an.

Ich liess auf das Augenlid zweier Kaninchen starkes Ammoniak einwirken, und unterwarf eines derselben der antiphlogistischen Behandlung mit Kochsalz. Das erhaltene Resultat war auffallend. Beim Controlkaninchen zeigten sich sofort die stärksten Entzündungserscheinungen, aus welchen sich Trübung der Hornhaut und Pannus entwickelte. Bei dem behandelten Kaninchen war nicht nur direkt nach dem Aetzen mit Ammoniak keine Entzündung eingetreten, als dieses Kaninchen sich noch unter dem Einfluss des Kochsalzes befand, sondern auch nachher erschien keine Verletzung an dem Ort der Aetzung. Das Auge blieb ganz gesund und normal. Es zeigt sich also, dass die Heilung der Entzündung, d. h. die Vernichtung der Möglichkeit der Entzündung ein für den Organismus vortheilhafter Umstand ist. In diesem Falle war folglich die Entzündung keine heilsame Reaktion, die Anwendung der antiphlogistischen Therapie war vollkommen berechtigt, und die letztere hat dem Thier ein wichtiges Organ bewahrt. Die folgenden Versuche zeigen, dass meine Heilmethode auch das Leben erhalten kann. Wenn man einem Kaninchen in das Bauchfell ½—2 ccm Aether injicirt, so entsteht bei dem Thier Peritonitis, welche schnell zum Tode führt. Die Kaninchen aber, die ausserdem der antiphlogistischen Salztherapie unterworfen werden, bleiben leben.[1])

Ein ähnliches Resultat kann man auch bei der Entzündung in anderen für das Leben wichtigen Organen erwarten, wie z. B. im Gehirn. Wie lassen sich nun alle diese Thatsachen erklären? Welchen Sinn kann die Entzündung haben, wenn die Wegschaffung derselben als ein Moment erscheint, welches den Organismus rettet? Bei den Versuchen mit Ammoniak bemerkte ich, dass die geheilten Kaninchen manchmal von klonischen Krämpfen befallen wurden, während die letzteren bei den Kontrolkaninchen nicht vorkamen. Diese Krämpfe rühren augenscheinlich von dem Eindringen des Ammoniaks am Ort der Aetzung her. Somit erscheinen bei dem geheilten Kaninchen allgemeine Vergiftungssymptome und keine Lokalstörungen; bei dem ungeheilten dagegen eine akute lokale Entzündung und keine allgemeinen Symptome. Die Entzündung erweist sich somit als ein Mittel zur Lokalisirung der Zerstörungen, indem der verletzte Theil zum Schutz der ganzen Oekonomie des Thieres geopfert wird. Zugleich erklärt sich der Mechanismus, mittelst dessen das Chlornatrium wirkt. Die

1) Dieser Versuch wurde in der Sitzung am 23. Januar an zwei Paar Kaninchen demonstrirt.

Einführung einer grossen Menge dieses Salzes in das Blut verstärkt ausserordentlich die Koncentration des letzteren. Zur Verminderung dieser Concentration erfolgt ein verstärktes Eindringen der Lymphe und aller Gewebeflüssigkeiten in das Blut. Auf diese Weise werden auch direkt diejenigen giftigen Substanzen in das Blut eingesaugt, die wir zur Hervorbringung der Entzündung verwenden. Der Krankheitsherd wird somit schnell gereinigt, und es findet die Heilung des örtlichen Processes statt.

Auf Grund aller dieser Thatsachen können wir uns folgenden Begriff von der Bedeutung der Entzündung machen.

Unter dem Einfluss verschiedener schädlicher Faktoren (mechanischer, thermischer und chemischer) bilden sich in den Geweben pathologische phlogogene Produkte. Diese Produkte können ein verschiedenes Verhalten seitens des ganzen Organismus bedingen. Die vollkommenste Reaktion ist die Hyperämie mit verstärkter Aufsaugung dieser Produkte in das Blut, wo sie unschädlich gemacht und aus dem Körper abgeschieden werden. Eine solche Reaktion findet bei den mit Salz geheilten Kaninchen statt. Sie findet auch beispielsweise bei Thieren statt, die für Infektion absolut unempfänglich sind. Die Einführung einer für diese Thiere nicht pathogenen Bakterie in den Körper derselben ruft bei den letzteren weder örtliche, noch allgemeine Symptome hervor.

Der zweite Fall prägt sich durch eine übermässige Reaktion — Entzündung — aus. Die phlogogenen Produkte rufen die Bildung von Exsudat hervor, welches dieselben neutralisirt und ausserdem durch Zusammendrücken der lymphatischen Wege das Aufsaugen erschwert; es immobilisirt folglich den Krankheitsprocess und verhindert denselben, sich zu verbreiten.

Der dritte Fall kommt bei den mit Bakteriengiften vergifteten, sehr empfänglichen Thieren vor und besteht in der vollständigen Abwesenheit einer Reaction: die Bakterien vermehren sich ungehindert am Ort ihres Eindringens und die Produkte derselben werden ungehindert aufgesaugt und vergiften das Thier.

Die Bedeutung der Entzündung besteht also in der Aufopferung eines Theiles zum Schutz des Ganzen. Manchmal kann die Entzündung in der That, wie ich bei meinen Versuchen gesehen habe, zweckmässig sein. Bei Infektion der Kaninchen mit Diphtheriebacillen in die Trachea sterben nämlich die mit Salz behandelten früher, als die Kontrolkaninchen. Das ist auch begreiflich: Das verstärkte Aufsaugen

des Diphtheriegiftes, gegen welches die Kaninchen machtlos sind, beschleunigt den Tod der letzteren. Aber eine ganze Reihe von anderen Infektionsprocessen, Milzbrand, Streptokokkeninfektion u. s. w. dürften, wie ich auf Grund einiger vorläufiger Versuche annehme, mittelst Salztherapie geheilt werden können. Die Klinik ist freilich in ihrem Recht, wenn sie den Kampf gegen die Entzündung führt. Wie es im Falle der vollständigen Abwesenheit einer Reaktion nützlich ist, die Entzündung, die niedrigste Stufe der Reaktion, hervorzurufen, so ist es auch nützlich, diese Entzündung zu sistiren und in die höhere, zweckmässigste Stufe der Reaktion, das Aufsaugen zu verwandeln. —

Meine experimentellen Ergebnisse führen ferner dazu, die bisherige Therapie der Entzündung als richtig zn bezeichnen.

Die antiphlogistischen Methoden können in örtliche und allgemeine getheilt werden. Zu den ersten gehört die Anwendung der Kälte, welche den ganzen Entzündungsprocess sistirt. Zu den allgemeinen gehören „die ableitenden Mittel“. Augenscheinlich wirken sie alle nach dem Princip der Salzlösungen, indem sie das Aufsaugen (Resorption) aus dem verletzten Theile verstärken. Das Aderlassen, welches einst eine so grosse Rolle in der Medicin gespielt hat und welches in unseren Tagen ganz vergessen ist, bewirkte ein verstärktes Eintreten von Lymphe und Gewebssäften in das Blut. Meine Salztherapie besitzt die guten Eigenschaften desselben, insofern sie die Resorption verstärkt, ohne doch die Mängel des Aderlasses, den Verlust der rothen Blutkörperchen, zu besitzen. Deshalb glaube ich, dass meine Salztherapie auch praktische Anwendung finden kann; doch müssen selbstverständlich ihre Indikationen und Contraindikationen im einzelnen Falle festgestellt werden. —

Zum Schluss möchte ich noch bemerken, dass die antiphlogistische Wirkung der Salzlösungen selbstverständlich eine ganz andere ist, als die der Bakteriengifte. Die letzteren paralysiren die vasomotorischen Centren, das Salz aber vernichtet keineswegs den vasomotorischen Reflex; es sistirt die entzündliche Exsudation, indem es den umgekehrten Process, die Resorption in das Blut, hervorruft. —

Literatur.

Bouchard, Les microbes pathogènes. 1892. — Gamaleia, Contribution à l'étude de l'antiphlogose. C. R. de la Soc. de Biol. 1892. 30 Juillet. — Samuel, Allgem. Therapie d. Störungen des Lokalkreislaufes in Eulenburg's und Samuel's Lehrb. der allgem. Therapie. 1898. 25. und 27. Lfg.

Alphabetisches Sachregister.

A.

B.

N.

O.

P.

Q.

R.

S.

T.

U.

V.

W.

X.

Z.

Alphabetisches Namenregister.

Gedruckt bei L. Schumacher in Berlin.



